

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 966**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/14** (2006.01)

**A61K 31/428** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2012 PCT/US2012/059717**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.04.2013 WO13055895**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2012 E 12778012 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2768830**

54 Título: **Agentes inductores de la apoptosis para el tratamiento del cáncer y enfermedades inmunes y autoinmunes**

30 Prioridad:

**14.10.2011 US 201161547165 P**  
**09.07.2012 WO PCT/CN2012/078372**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.02.2019**

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)**  
**1 North Waukegan Road**  
**North Chicago, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

**WANG, LE;**  
**DOHERTY, GEORGE;**  
**WANG, XILU;**  
**TAO, ZHI-FU;**  
**BRUNKO, MILAN;**  
**KUNZER, AARON R.;**  
**WENDT, MICHAEL D.;**  
**SONG, XIAOHONG;**  
**FREY, ROBIN;**  
**HANSEN, TODD M.;**  
**SULLIVAN, GERARD M.;**  
**JUDD, ANDREW y**  
**SOUERS, ANDREW**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 699 966 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

Agentes inductores de la apoptosis para el tratamiento del cáncer y enfermedades inmunes y autoinmunes

## CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de proteínas antiapoptóticas Bcl-xL, a composiciones que contienen los compuestos y a métodos de tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresan proteínas antiapoptóticas Bcl-xL.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La apoptosis se reconoce como un proceso biológico esencial para la homeostasis del tejido de todas las especies vivas. En los mamíferos, en particular, se ha mostrado que regula el desarrollo embrionario temprano. Más tarde en la vida, la muerte celular es un mecanismo por defecto a través del cual se eliminan células potencialmente peligrosas (por ejemplo, células portadoras de defectos cancerosos). Varias vías de apoptosis han sido descubiertas y una de las más importantes consiste en la familia de proteínas Bcl-2 que son unas reguladoras clave de la ruta mitocondrial (también denominada "intrínseca") de la apoptosis. Véase, Danial, N.N. y Korsmeyer, S.J. Cell (2004) 116, 205-219. Los dominios de homología estructural BH1, BH2, BH3 y BH4 son característicos de esta familia de proteínas.

15 La familia de proteínas Bcl-2 se puede clasificar además en tres subfamilias dependiendo de cuántos dominios de homología contiene cada proteína y de su actividad biológica (es decir, si tiene una función proapoptótica o antiapoptótica).

20 El primer subgrupo contiene proteínas que tienen los 4 dominios de homología, es decir, BH1, BH2, BH3 y BH4. Su efecto general es antiapoptótico, es decir evitar que una célula inicie un proceso de muerte celular. Las proteínas tales como, por ejemplo, Bcl-2, Bcl-w, Bcl-xL, Mcl-1 y Bfl-1/A1 son miembros de este primer subgrupo. Las proteínas que pertenecen al segundo subgrupo contienen los tres dominios de homología BH1, BH2 y BH3 y tienen un efecto proapoptótico. Las dos proteínas principales representativas de este segundo subgrupo son Bax y Bak. Finalmente, el tercer subgrupo se compone de proteínas que contienen solo el dominio BH3 y los miembros de este subgrupo se denominan generalmente "proteínas solo BH3". Su efecto biológico sobre la célula es proapoptótico. Bim, Bid, Bad, Bik, Noxa, Hrk, BMF y Puma son ejemplos de esta tercera subfamilia de proteínas. El mecanismo exacto a través del cual las proteínas de la familia Bcl-2 regulan la muerte celular aún no es del todo conocido y la comprensión de este mecanismo es un área de investigación activa en la comunidad científica. En una hipótesis de la regulación de la muerte celular a través de proteínas de la familia Bcl-2, las proteínas solo BH3 se clasifican además como proteínas "activadoras" (por ejemplo, Bim y Bid) o "sensibilizadoras" (por ejemplo, Bad Bik, Noxa, Hrk, BMF y Puma), dependiendo de su función reguladora.

30

35 La clave para una homeostasis de tejido es lograr un equilibrio delicado en las interacciones entre los tres subgrupos de proteínas en las células. Estudios recientes han tratado de dilucidar los mecanismos por los cuales los subgrupos proapoptóticos y antiapoptóticos de las proteínas de la familia Bcl-2 interactúan para permitir que una célula experimente una muerte celular programada. Después de la recepción de señales intracelulares o extracelulares en las células, se produce la activación posterior a la traducción o transcripcional de las proteínas solo BH3. Las proteínas solo BH3 son los inductores principales de una cascada apoptótica que incluye, como una etapa, la activación de las proteínas proapoptóticas Bax y Bak en la membrana mitocondrial en las células. Tras la activación de Bax y/o Bak que o bien ya se han anclado a la membrana mitocondrial o migran a esta membrana, Bax y/o Bak se oligomerizan para dar lugar a una permeabilización de la membrana externa mitocondrial (MOMP), la liberación de citocromo C y la activación aguas abajo de caspasas efectoras, para dar como resultado en última instancia la apoptosis celular. Algunos investigadores plantean la hipótesis de que ciertas proteínas solo BH3 (por ejemplo, Puma, Bim, Bid) son "activadoras" ya que esas proteínas se acoplan directamente a las proteínas proapoptóticas Bax y Bak para iniciar la MOMP, mientras que otras proteínas solo BH3 (por ejemplo, Bad, Bik y Noxa) son "sensibilizadoras" e inducen la oligomerización de Bax y Bak indirectamente a través de proteínas de unión antiapoptóticas (por ejemplo, Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1) y desplazan y "liberan", las proteínas solo BH3 "activadoras" que posteriormente se unen y activan las proteínas proapoptóticas (por ejemplo, Bax, Bak) para inducir la muerte celular. Otros investigadores sugieren que las proteínas antiapoptóticas se acoplan y secuestran Bax y Bak directamente y todas las proteínas solo BH3 regulan esta interacción mediante la unión a proteínas antiapoptóticas (por ejemplo, Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1), dando lugar a la liberación de Bax y Bak. Véase, Adams, J.M. y Cory S. Oncogene (2007) 26, 1324-1337; Willis, S.N. et al. Science (2007) 315, 856-859. Aunque las interacciones exactas a través de las cuales las proteínas de la familia Bcl-2 antiapoptóticas y proapoptóticas regulan la apoptosis siguen siendo un objeto de debate, existe una gran evidencia científica que muestra que los compuestos que inhiben la unión de las proteínas solo BH3 a la familia de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, favorecen la apoptosis en las células.

40

45

50

55 Una mala regulación de las vías de apoptosis se ha implicado en la patología de muchas enfermedades importantes, tales como afecciones neurodegenerativas (apoptosis regulada al alza), tales como por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer; y enfermedades proliferativas (apoptosis regulada a la baja), tales como por ejemplo, cáncer, enfermedades autoinmunes y afecciones protrombóticas.

En un aspecto, la suposición de que una apoptosis regulada a la baja (y más particularmente la familia de proteínas

Bcl-2) está implicada en la aparición de malignidad cancerosa ha revelado una nueva forma de orientar esta enfermedad que sigue siendo escurridiza. Las investigaciones han mostrado, por ejemplo, que las proteínas antiapoptóticas, Bcl-2 y Bcl-xL, se sobreexpresan en muchos tipos de células cancerosas. Véase, Zhang J.Y., Nature Reviews/Drug Discovery, (2002) 1, 101; Kirkin, V. et al. Biochimica et Biophysica Acta (2004) 1644, 229-249; y Amundson, S.A. et al. Cancer Research (2000) 60, 6101-6110. El efecto de esta mala regulación es la supervivencia de células alteradas que de otro modo hubieran sido sometidas a apoptosis en condiciones normales. La repetición de estos defectos asociada con una proliferación no regulada se piensa que es el punto de partida de la evolución cancerosa. Además, las investigaciones han mostrado que las proteínas solo BH3 pueden actuar como supresores tumorales cuando se expresan en animales enfermos.

Estos resultados, así como otros muchos han hecho posible la aparición de nuevas estrategias en el descubrimiento de fármacos que se dirigen contra el cáncer. Si una molécula pequeña que puede imitar el efecto de las proteínas solo BH3 fuera capaz de entrar en la célula y superar la expresión en exceso de la proteína antiapoptótica, entonces se podría restablecer el proceso de apoptosis. Esta estrategia puede tener la ventaja de que puede aliviar el problema de la resistencia a los fármacos que suele ser una consecuencia de la mala regulación de la apoptosis (supervivencia anormal).

Los investigadores también han demostrado que las plaquetas también contienen la maquinaria apoptótica necesaria (por ejemplo, Bax, Bak, Bcl-xL, Bcl-2, citocromo c, caspasa-9, caspasa-3 y APAF-1) para ejecutar la muerte celular programada a través de la vía apoptótica intrínseca. Aunque la producción de plaquetas circulantes es un proceso fisiológico normal, ciertas enfermedades están causadas o exacerbadas por un exceso, o la activación no deseada, de plaquetas. Esto anterior sugiere que los agentes terapéuticos capaces de inhibir las proteínas antiapoptóticas en las plaquetas y reducir el número de plaquetas en mamíferos, pueden ser útiles en el tratamiento de las afecciones y enfermedades protrombóticas que se caracterizan por un exceso, o una activación no deseada, de plaquetas.

Hemos desarrollado una clase de miméticos de la proteína solo BH3 de molécula pequeña, es decir, ABT-737 y ABT-263, que se unen fuertemente a un subconjunto de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas incluyendo Bcl-2, Bcl-w y Bcl-xL, pero solo débilmente a Mcl-1 y A1, y que muestran una citotoxicidad basada en el mecanismo. Estos compuestos se sometieron a ensayo en estudios con animales y se demostró una actividad citotóxica en ciertos modelos de xenoinjerto como agentes individuales, así como una mejoría de los efectos de una serie de agentes quimioterapéuticos en otros modelos de xenoinjerto, cuando se utilizaban en combinación. Véase, Tse, C. et al. Cancer Res (2008) 68, 3421-3428; y van Delft, M.F. et al. Cancer Cell (2006) 10, 389-399. Estos estudios *in vivo* sugieren la utilidad potencial de los inhibidores de la familia de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas para el tratamiento de enfermedades que implican una ruta apoptótica mal regulada.

Los niveles de expresión naturales de miembros de proteínas de la familia Bcl-2 antiapoptóticas varían en diferentes tipos de células. Por ejemplo, en las plaquetas jóvenes, la proteína Bcl-xL se expresa fuertemente y tiene un papel importante en la regulación de la muerte celular (tiempo de vida) de las plaquetas. También, en ciertos tipos de células de cáncer, la supervivencia de las células del cáncer se atribuye a la mala regulación de la vía apoptótica provocada por la expresión en exceso de uno o varios miembros de la familia de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas. En vista del importante papel de la familia de proteínas Bcl-2 en la regulación de la apoptosis, tanto en células cancerosas como normales (es decir, células no cancerosas) y la variabilidad reconocida entre los tipos de células de la expresión de la familia de proteínas Bcl-2, es ventajoso tener un inhibidor de molécula pequeña que se dirige de forma selectiva y se une preferiblemente a un tipo o a un subconjunto de proteína o proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, por ejemplo, a un miembro de la familia Bcl-2 antiapoptótica que se sobreexpresa en un cierto tipo de cáncer. Un compuesto selectivo de ese tipo también puede conferir ciertas ventajas en el entorno clínico, proporcionando, por ejemplo, la flexibilidad de seleccionar un régimen de dosificación, un efecto tóxico reducido sobre la diana en las células normales, entre otras (por ejemplo, se ha observado linfopenia en ratones que carecen de Bcl-2). Véase, Nakayama, K. et al. PNAS (1994) 91, 3700-3704.

El documento WO 2010/080503 describe derivados de compuestos de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por una expresión o expresión en exceso de proteínas Bcl-xL antiapoptóticas, sin ninguna consideración de la biodisponibilidad oral.

En vista de lo anterior, existe una necesidad en la técnica de pequeñas moléculas terapéuticas que puedan inhibir selectivamente la actividad de un tipo o un subconjunto de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, por ejemplo, de una proteína Bcl-xL antiapoptótica. La presente invención satisface al menos esta necesidad.

#### COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos y a sales terapéuticamente aceptables de los mismos, en donde los compuestos se seleccionan a partir del grupo que consiste en

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 5 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-metilbencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il}metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 15 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-bencil-3-(hidroximetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-{6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il}metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(dimetilamino)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 25 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-fluorobencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 30 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 35 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,3-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,5-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,6-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 45 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-nitrobencil)-1H-pirazol-4-

il]piridin-2-carboxílico:

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-ciclohexiletíl)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico:

5 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[11-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico:

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclopentilmetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico:

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico:

10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[(1-fenilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico:

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico:

15 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico:

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[(1-(trifluorometil)ciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico:

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(difenilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico:

20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[3-(morfolin-4-il)-1-fenilpropil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico:

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-[2-(morfolin-4-il)etoxi]bencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico:

25 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[2-(dimetilamino)bencil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico:

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-[2-[3-(morfolin-4-il)propoxi]bencil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico:

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-[(1-metilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico:

30 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-5-etil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico:

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[(1R,2R,5R)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico:

35 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[(1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico:

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[(1-(2-metilpropil)ciclohexil]metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico:

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[(1-(2-metoxietil)ciclohexil]metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico:

40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[2-(2-metoxietoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico:

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[(1R,2R,4R)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico:

45 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[(3,3-dimetilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico:

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-metoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico:

- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(4-metoxi-1-fenilbutil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 5 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-ciclohexil-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{1-(3-metoxipropil)ciclohexil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxilbencil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-metil-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- 15 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{1-(2-metoxietoxi)ciclohexil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{1-(2-metoxietil)cicloheptil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{1-(metoximetil)ciclohexil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[3,3-dimetil-1-(morfolin-4-il)ciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{1-(2-metoxietil)-3,3-dimetilciclohexil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 25 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{1-(3-metoxipropil)cicloheptil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-(1-{1-(2-metoxietil)cicloheptil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[(metilsulfonil)carbamoil]piridin-2-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida;
- 30 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[(1R,2R,3R,5S)-2-(2-metoxietil)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{1-(2-metoxietoxi)cicloheptil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 35 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[1-ciclohexil-3-(morfolin-4-il)propil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-{1-[3-(morfolin-4-il)propoxi]cicloheptil}metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(1-metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-{1-(morfolin-4-il)ciclohexil}metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 45 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(5-{1-(1-metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[(metilsulfonil)carbamoil]piridin-2-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-metil-1-[(1-

metilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-((1-metoxiciclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

5 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({1-[2-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)etoxi]ciclohexil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{1-[2-(2-hidroxi-etoxi)ciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{1-[2,3-dimetoxipropoxi]cicloheptil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{1-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)cicloheptil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-({1-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi]ciclohexil}metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

15 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{1-[2,3-dihidroxi-propoxi]cicloheptil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({13,3-dimetil-1-[2-(metilsulfonil)etoxi]ciclohexil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{1-[2-(metoxietoxi)-3,3-dimetilciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; y

20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(1-ciclohexil-3-metoxipropil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico.

También se describe una composición para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides con origen en los linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo, comprendiendo dicha composición un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención.

30 Otra realización se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para uso en un método de tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides con origen en los linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de ese tipo o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

35 Otra realización se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para uso en un método de tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides con origen en los linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo en un paciente, mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de ese tipo y de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

#### 45 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

##### *Abreviaturas y definiciones*

A menos que se defina lo contrario en el presente documento, los términos científicos y técnicos utilizados en relación con la presente invención tendrán los significados que entienden comúnmente los expertos normales en la técnica. El significado y el alcance de los términos deben ser claros, sin embargo, en el caso de cualquier ambigüedad latente, las definiciones proporcionadas en el presente documento tienen prioridad sobre cualquier diccionario o definición extrínseca. En esta solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso de la expresión "que incluye", así como otras formas, tales como "incluye" e "incluido", no es limitativa. Con referencia a la utilización de las palabras "comprender" o "comprende" o "que comprende" en esta solicitud de patente (in-

cluyendo las reivindicaciones), los solicitantes indican que, a menos que el contexto requiera de otro modo, estas palabras se usan en base y bajo el entendimiento claro de que se han de interpretar de forma inclusiva, en lugar de exclusiva y que los solicitantes tienen la intención de que cada una de esas palabras se interprete para describir esta solicitud de patente, incluyendo las reivindicaciones siguientes. Para una variable que aparece más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto de la invención o cualquier otra fórmula de la presente memoria, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Las combinaciones de sustituyentes son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que pueden aislarse con un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción.

Se entiende que las valencias adecuadas se conservan para todas las combinaciones del presente documento, que los restos monovalentes que tienen más de un átomo se fijan a través de sus extremos izquierdos y que los restos divalentes se dibujan de izquierda a derecha.

Tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

El término "alquilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente de hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada saturado que contiene típicamente de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono; o en otra realización, de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono; en otra realización, de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; y en otra realización, de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-amilo y hexilo y similares.

El término "alqueno" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente de hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o varios enlaces dobles y típicamente de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono; o en otra realización, de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono; en otra realización, de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono; y en otra realización, de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen etenilo (vinilo), 2-propenilo, 3-propenilo, 1,4-pentadienilo, 1,4-butadienilo, 1-butenilo, 2-butenilo y 3-butenilo y similares.

El término "alquino" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente de hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o varios enlaces triples y típicamente de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono; o en otra realización, de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono; en otra realización, de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono; y en otra realización, de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen etinilo, 2-propinilo, 3-propinilo, 2-butinilo y 3-butinilo y similares.

El término "carbociclilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente de hidrocarbilo cíclico saturado (es decir, "cicloalquilo"), cíclico parcialmente saturado (es decir, "cicloalqueno") o completamente insaturado (es decir, "arilo") que contiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo ("átomos en el anillo" son los átomos unidos entre sí para formar el anillo o los anillos de un sustituyente cíclico). Un carbociclilo puede tener una estructura de anillo de solo un anillo (monocíclico) o policíclico.

Un carbociclilo puede ser una única estructura de anillo, que contiene típicamente de 3 a 8 átomos en el anillo, más típicamente de 3 a 6 átomos en el anillo, e incluso más típicamente de 5 a 6 átomos en el anillo. Ejemplos de tales carbociclilos de un solo anillo incluyen ciclopropilo (ciclopropanilo), ciclobutilo (ciclobutanilo), ciclopentilo (ciclopentanilo), ciclohexilo (ciclohexanilo), cicloheptano (cicloheptanilo), ciclooctano (ciclooctanilo) y fenilo. Un carbociclilo puede ser alternativamente policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). Ejemplos de carbociclilos policíclicos incluyen carbociclilos puenteados, fusionados y espirocíclicos. En un carbociclilo espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. Ejemplos de carbociclilos espirocíclicos incluyen espiropentano, espiro[3.5]nonano y espiro[2.5]octano. En un carbociclilo puenteado, los anillos comparten al menos dos átomos comunes no adyacentes. Ejemplos de carbociclilos puenteados incluyen biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo y adamantano (tríciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano). En un sistema de carbociclilo de anillo fusionado, dos o más anillos pueden estar fusionados entre sí, de tal manera que dos anillos comparten un enlace común. Ejemplos de carbociclilos con dos o tres anillos fusionados incluyen naftaleno, tetrahidronaftaleno (tetralino), indeno, indano (dihidroindeno), antraceno, fenantreno y decalino.

El término "cicloalquilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente de hidrocarbilo cíclico saturado que contiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo. Un cicloalquilo puede ser un solo anillo de carbono, que normalmente contiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo y más típicamente de 3 a 6 átomos en el anillo. Ejemplos de cicloalquilos de un solo anillo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptano y ciclooctano. Un cicloalquilo puede ser, alternativamente, policíclico o contener más de un anillo. Ejemplos de cicloalquilos policíclicos incluyen carbociclilos puenteados, fusionados y espirocíclicos. Ejemplos de cicloalquilos puenteados incluyen adamantano (tríciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano) y biciclo[3.1.1]heptano.

La expresión "cicloalquilo C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>" significa un sistema de anillo cicloalquilo que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>" significa un sistema de anillo cicloalquilo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono.

El término "cicloalqueno" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente de hidrocarbilo cíclico parcialmente saturado que contiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo. Un cicloalqueno puede ser un



- 5 solo anillo de carbono, que normalmente contiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo y más típicamente de 4 a 6 átomos en el anillo. Ejemplos de cicloalquenos de un solo anillo incluyen ciclohexeno y ciclohepteno. Un cicloalqueno puede ser, alternativamente, policíclico o contener más de un anillo. Ejemplos de cicloalquenos policíclicos incluyen carbociclos puenteados, fusionados y espirocíclicos. Ejemplos de cicloalquenos puenteados incluyen biciclo[2.2.1]hept-2-eno.
- La expresión "cicloalqueno C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>" significa un sistema de anillo cicloalqueno que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, "cicloalqueno C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>" significa un sistema de anillo cicloalqueno que contiene de 4 a 7 átomos de carbono.
- 10 El término "arilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un carbociclo aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Un arilo puede ser monocíclico o policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). En el caso de anillos aromáticos policíclicos, solo un anillo del sistema policíclico tiene que estar insaturado mientras que el o los anillos restantes pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Ejemplos de arilos incluyen fenilo, naftaleno, indenilo, indanilo y tetrahidronaftilo.
- El término "heteroarileno" significa un heteroareno divalente.
- 15 El término "arileno" significa un areno divalente.
- El término "fenileno" significa un benceno divalente.
- En algunos casos, el número de átomos de carbono en un sustituyente (por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo y arilo) se indica mediante el prefijo "C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>", en donde x es el número mínimo e y es el número máximo de átomos de carbono. Así, por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. De forma ilustrativa adicional, "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>" significa un anillo de hidrocarbilo saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo.
- 20 La expresión "alquilo C<sub>x-y</sub> de cadena ramificada" significa un sustituyente de hidrocarbilo saturado que contiene de x a y carbonos, en donde la fijación se produce a través de un radical de carbono de dialquilo trivalente o de trialquilo tetravalente. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen isopentanilo (pentan-3-ilo), neopentanilo (2,2-dimetilpropan-2-ilo), heptan-4-ilo y 2,6-dimetilheptan-4-ilo.
- 25 La expresión "alquilo C<sub>3-11</sub> de cadena ramificada" significa un sustituyente de hidrocarbilo saturado que contiene de 3 a 11 carbonos, en donde la fijación se produce a través de un radical de carbono de dialquilo trivalente o de trialquilo tetravalente.
- 30 El término "hidrógeno" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un radical hidrógeno y se puede representar como -H.
- El término "hidroxi" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -OH.
- El término "carboxi" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -C(O)-OH.
- El término "amino" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -NH<sub>2</sub>.
- 35 El término "halógeno" o "halo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un radical flúor (que se puede representar como -F), un radical cloro (que se puede representar como -Cl), un radical bromo (que se puede representar como -Br) o un radical yodo (que se puede representar como -I).
- Si de un sustituyente se describe que está "sustituido", un radical que no es hidrógeno está en el lugar del radical hidrógeno en un carbono o nitrógeno del sustituyente. Así, por ejemplo, un sustituyente de alquilo sustituido es un sustituyente de alquilo en el que al menos un radical que no es hidrógeno está en el lugar de un radical hidrógeno en el sustituyente alquilo. Para ilustrar, monofluoroalquilo es un alquilo sustituido con un radical flúor y difluoroalquilo es un alquilo sustituido con dos radicales flúor. Se debe reconocer que si hay más de una sustitución en un sustituyente, cada radical que no es hidrógeno puede ser igual o diferente (a menos que se indique lo contrario).
- 40 Si de un sustituyente se describe que está "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede estar o bien (1) no sustituido o (2) sustituido. Si de un sustituyente se describe que está sustituido opcionalmente con hasta un número concreto de radicales que no son hidrógeno, ese sustituyente puede estar o bien (1) no sustituido; o (2) sustituido con hasta ese número en particular de radicales que no son hidrógeno o hasta el número máximo de posiciones sustituibles en el sustituyente, el que sea menor. Así, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 radicales que no son hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría sustituido opcionalmente solo con como mucho tantos radicales que no son hidrógeno
- 45 como las posiciones sustituibles que tenga el heteroarilo. Para ilustrar, tetrazolilo (que tiene solo una posición sustituible) estaría sustituido opcionalmente con hasta un radical que no es hidrógeno. Para ilustrar adicionalmente, si un nitrógeno de un grupo amino se describe que está sustituido opcionalmente con hasta 2 radicales que no son hidrógeno, entonces, un nitrógeno de un amino primario estará sustituido opcionalmente con hasta 2 radicales que no son hidrógeno, mientras que un nitrógeno de un amino secundario estará opcionalmente sustituido solo con 1 radical que
- 50

no es hidrógeno.

Esta solicitud de patente emplea los términos "sustituyentes" y "radical" de forma intercambiable.

5 El prefijo "halo" indica que el sustituyente al que está fijado el prefijo está sustituido con uno o varios radicales halógenos seleccionados independientemente. Por ejemplo, haloalquilo significa un sustituyente alquilo en el que al menos un radical hidrógeno se reemplaza con un radical halógeno. Ejemplos de haloalquilos incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y 1,1,1-trifluoroetilo. Se debe reconocer que si un sustituyente está sustituido con más de un radical halógeno, esos radicales halógenos pueden ser idénticos o diferentes (a menos que se indique lo contrario).

10 El prefijo "perhalo" indica que cada radical hidrógeno en el sustituyente al que está fijado el prefijo, está sustituido con radicales halógenos seleccionados independientemente, es decir, cada radical hidrógeno en el sustituyente está reemplazado con un radical halógeno. Si todos los radicales halógenos son idénticos, el prefijo identificará típicamente el radical halógeno. A modo de ejemplo, el término "perfluoro" significa que cada radical hidrógeno en el sustituyente al que está fijado el prefijo, está sustituido con un radical flúor. Para ilustrar, el término "perfluoroalquilo" significa un sustituyente alquilo en el que un radical flúor está en el lugar de cada radical hidrógeno.

15 El término "carbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -C(O)-.

El término "aminocarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -C(O)-NH<sub>2</sub>.

El término "oxo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa (=O).

El término "oxi" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente éter y puede ser representado por -O-.

20 El término "hidroxialquilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -alquil-OH.

El término "alquilamino" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -alquil-NH<sub>2</sub>.

El término "alquiloxi" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente alquil-éter, es decir, -O-alquilo. Ejemplos de un sustituyente de este tipo incluyen metoxi (-O-CH<sub>3</sub>), etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

25 El término "alquilcarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -C(O)-alquilo.

El término "aminoalquilcarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -C(O)-alquil-NH<sub>2</sub>.

El término "alquiloxicarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -C(O)-O-alquilo.

El término "carbociclicarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -C(O)carbociclilo.

30 De manera similar, el término "heterociclicarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -C(O)-heterociclilo.

El término "carbocicliclilalquilcarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -C(O)-alquil-carbociclilo.

De manera similar, el término "heterocicliclilalquilcarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -C(O)-alquil-heterociclilo.

El término "carbociclicliloxicarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -C(O)-O-carbociclilo.

35 El término "carbocicliclilalquiloxicarbonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -C(O)-O-alquil-carbociclilo.

40 El término "tio" o "tia" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa la sustitución por un radical azufre, es decir, un sustituyente tiaéter significa un sustituyente éter en el que un átomo de azufre divalente está en el lugar del átomo de oxígeno del éter. Tal sustituyente se puede representar como -S-. Por ejemplo, "alquil-tio-alquilo" significa alquil-S-alquilo (alquil-sulfanil-alquilo).

El término "tio" o "sulfhidrilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente sulfhidrilo y se puede representar como -SH.

El término "(tiocarbonilo)" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un carbonilo en el que el átomo de oxígeno ha sido sustituido por un azufre. Tal sustituyente se puede representar como -C(S)-.

45 El término "sulfonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -S(O)<sub>2</sub>-.

El término "aminosulfonilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>.

El término "sulfínico" o "sulfóxido" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -S(O)-.

El término "heterociclilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa una estructura de anillo saturado (es decir, "heterocicloalquilo"), parcialmente saturado (es decir, "heterocicloalqueno") o completamente insaturado (es decir, "heteroarilo") que contiene un total de 3 a 14 átomos en el anillo. Al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), en donde los átomos restantes del anillo se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un heterociclilo puede ser una estructura de anillo con un solo anillo (monocíclica) o policíclica.

Un heterociclilo puede tener un solo anillo, que contiene típicamente de 3 a 7 átomos en el anillo, más típicamente de 3 a 6 átomos en el anillo, e incluso más típicamente de 5 a 6 átomos en el anillo. Ejemplos de heterociclilos de un solo anillo incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tiofeno (tiofuranilo), dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo (furanilo) o 1,3,4-oxadiazolilo), oxatriazolilo (incluyendo 1,2,3,4-oxatriazolilo o 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (incluyendo 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo o 1,3,4-dioxazolilo), 1,4-dioxanilo, dioxotiomorfolinilo, oxatiazolilo, oxatiolilo, oxatiolanilo, piranilo, dihidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piridinilo (azinilo), piperidinilo, diazinilo (incluyendo piridazinilo (1,2-diazinilo), pirimidinilo (1,3-diazinilo) o pirazinilo (1,4-diazinilo)), piperazinilo, triazinilo (incluyendo 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo y 1,2,3-triazinilo), oxazinilo (incluyendo 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo o 1,4-oxazinilo), oxatiazinilo (incluyendo 1,2,3-oxatiazinilo, 1,2,4-oxatiazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo o 1,2,6-oxatiazinilo), oxadiazinilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazinilo, 1,2,4-oxadiazinilo, 1,4,2-oxadiazinilo o 1,3,5-oxadiazinilo), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, diazepinilo, piridonilo (incluyendo pirid-2(1*H*)-onilo y pirid-4(1*H*)-onilo), furan-2(5*H*)-onilo, pirimidonilo (incluyendo piramid-2(1*H*)-onilo y piramid-4(3*H*)-onilo), oxazol-2(3*H*)-onilo, 1*H*-imidazol-2(3*H*)-onilo, piridazin-3(2*H*)-onilo y pirazin-2(1*H*)-onilo.

Un heterociclilo puede ser alternativamente policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). Ejemplos de heterociclilos policíclicos incluyen heterociclilos puenteados, fusionados y espirocíclicos. En un heterociclilo espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. En un heterociclilo puenteado, los anillos comparten al menos dos átomos comunes no adyacentes. Ejemplos de heterociclilos puenteados incluyen 2-oxatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano. En un heterociclilo de anillo fusionado, dos o más anillos pueden estar fusionados entre sí, de tal manera que dos anillos comparten un enlace común. Ejemplos de heterociclilos de anillos fusionados que contienen dos o tres anillos incluyen imidazopirazinilo (incluyendo imidazo[1,2-*a*]pirazinilo), imidazopiridinilo (incluyendo imidazo[1,2-*a*]piridinilo), imidazopiridazinilo (incluyendo imidazo[1,2-*b*]piridazinilo), tiazolopiridinilo (incluyendo tiazolo[5,4-*c*]piridinilo, tiazolo[5,4-*b*]piridinilo, tiazolo[4,5-*b*]piridinilo y tiazolo[4,5-*c*]piridinilo), indolizínico, piranopirrolilo, 4*H*-quinolizínico, purinilo, naftiridinilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3,4-*b*]piridinilo, pirido[3,2-*b*]piridinilo o pirido[4,3-*b*]piridinilo) y pteridinilo. Otros ejemplos de heterociclilos de anillo fusionado incluyen heterociclilos benzofusionados, tales como dihidrocromenilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolilo, isoindolilo (isobenzazolilo, pseudoindolilo), indoleninilo (pseudoindolilo), isoindazolilo (benzpirazolilo), benzazinilo (incluyendo quinolinilo (1-benzazinilo) o isoquinolinilo (2-benzazinilo)), ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo (incluyendo cinnolinilo (1,2-benzodiazinilo) o quinazolinilo (1,3-benzodiazinilo)), benzopiranilo (incluyendo cromanilo o isocromanilo), benzoxazinilo (incluyendo 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo o 3,1,4-benzoxazinilo), benzo[*d*]tiazolilo y bencisoxazinilo (incluyendo 1,2-bencisoxazinilo o 1,4-bencisoxazinilo).

El término "heterocicloalquilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un heterociclilo saturado.

La expresión "heterocicloalquilo C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>" significa un sistema de anillo heterocicloalquilo que contiene de x a y átomos en el anillo. Por ejemplo, "heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>" significa un sistema de anillo heterocicloalquilo que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo.

El término "heterocicloalqueno" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un heterociclilo parcialmente saturado.

La expresión "heterocicloalqueno C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>" significa un sistema de anillo heterocicloalqueno que contiene de x a y átomos en el anillo. Por ejemplo, "heterocicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>" significa un sistema de anillo heterocicloalqueno que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo.

El término "heteroarilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un heterociclilo aromático que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo. Un heteroarilo puede tener un solo anillo o 2 o 3 anillos fusionados. Ejemplos de heteroarilos incluyen sustituyentes con un anillo de 6 miembros tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo y 1,3,5-, 1,2,4- o 1,2,3-triazinilo; sustituyentes con un anillo de 5 miembros tales como triazolilo, pirrolilo, imidazilo, furanilo, tiofeno, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes con anillos fusionados de 6/5 miembros tales como imidazopirazinilo (incluyendo imidazo[1,2-*a*]pirazinilo) imidazopiridinilo (incluyendo imidazo[1,2-*a*]piridinilo), imidazopiridazinilo (incluyendo imidazo[1,2-*b*]piridazinilo), tiazolopiridinilo (incluyendo tiazolo[5,4-*c*]piridinilo, tiazolo[5,4-*b*]piridinilo, tiazolo[4,5-*b*]piridinilo y tiazolo[4,5-*c*]piridinilo), benzo[*d*]tiazolilo, benzotiofuranilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo y antranililo; y anillos fusionados de 6/6 miembros tales como benzopiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo y benzoxazinilo. Los heteroarilos

los pueden ser también heterociclos que tienen colaboradores de resonancia aromáticos (4N+2 electrones pi) tales como piridonilo (incluyendo pirid-2(1H)-onilo y pirid-4(1H)-onilo), pirimidonilo (incluyendo piramid-2(1H)-onilo y piramid-4(3H)-onilo), piridazin-3(2H)-onilo y pirazin-2(1H)-onilo.

5 La expresión "heteroarilo C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>" significa un sistema de anillo heteroarilo que contiene de x a y átomos en el anillo. Por ejemplo, "heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>" significa un sistema de anillo heteroarilo que contiene de 5 a 6 átomos en el anillo.

El término "heteroarileno" significa un grupo heteroarilo divalente.

Un prefijo fijado a un sustituyente de múltiples componentes solo se aplica al primer componente. Para ilustrar, el término "alquilcicloalquilo" contiene dos componentes: alquilo y cicloalquilo. Por lo tanto, el prefijo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en el alquilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>cicloalquilo significa que el componente alquilo del alquilcicloalquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; 10 el prefijo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no describe el componente cicloalquilo. Para ilustrar adicionalmente, el prefijo "halo" en haloalquilo-xialquilo indica que solo el componente alquilo del sustituyente alquilo-xialquilo está sustituido con uno o varios radicales halógenos. Si la sustitución con halógeno puede ocurrir alternativa o adicionalmente en el componente alquilo, el sustituyente se describiría entonces "alquilo-xialquilo sustituido con halógeno" en lugar de "haloalquilo-xialquilo". Y finalmente, si la sustitución con halógeno solamente se puede producir en el componente alquilo, el sustituyente se describiría entonces "alquilo-xialquilo". 15

Los términos "tratar", "tratar" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o eliminar una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes.

20 Los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a un método para la prevención de la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes o para evitar que un sujeto adquiera una enfermedad. Tal y como se usa en este documento, "prevenir", "previniendo" y "prevención" también incluyen retrasar la aparición de una enfermedad y/o de sus síntomas acompañantes y reducir el riesgo de un sujeto de adquirir una enfermedad.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto que se administra de forma suficiente para prevenir el desarrollo o aliviar en cierta medida uno o varios de los síntomas de la afección o el trastorno que está tratando.

25 El término "modular" se refiere a la capacidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función o actividad de una cinasa. "Modulación", tal y como se usa en el presente documento en sus diversas formas, se entiende que incluye antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial de la actividad asociada con una cinasa. Los inhibidores de cinasas son compuestos que, por ejemplo, se unen, bloquean parcial o totalmente la estimulación, disminuyen, previenen, retrasan la activación, inactivan, desensibilizan o regulan negativamente la transducción de señales. Los activadores de cinasas son compuestos que, por ejemplo, se unen, estimulan, aumentan, abren, activan, facilitan, potencian la activación, sensibilizan o regulan al alza la transducción de señales. 30

35 El término "composición", tal y como se usa en el presente documento se entiende que incluye un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, el diluyente o el excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el receptor de la misma.

El "sujeto" se define en este documento de modo que incluye animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no limitados a, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

40 La expresión "grupo protector de NH", tal y como se usa en este documento, significa tricloroetoxicarbonilo, tribromoetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, para-nitrobencilcarbonilo, orto-bromobenciloxicarbonilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, fenilacetilo, formilo, acetilo, benzoilo, terc-amiloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibencil-oxicarbonilo, 4-(fenilazo)benciloxicarbonilo, 2-furfuril-oxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxi-carbonilo, isopropoxicarbonilo, ftaloilo, succinilo, alanilo, leucilo, 1-adamantiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, 2-nitrofeniltio, metanosulfonilo, para-toluensulfonilo, N,N-dimetilaminometileno, bencilideno, 2-hidroxibencilideno, 2-hidroxi-5-clorobencilideno, 2-hidroxi-1-naftil-metileno, 3-hidroxi-4-piridilmetileno, ciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclopentilideno, 2-acetilciclohexilideno, 3,3-dimetil-5-oxiciclo-hexilideno, difenilfosforilo, dibencilfosforilo, 5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il-metilo, trimetilsililo, trietilsililo y trifenilsililo.

50 La expresión "grupo protector de C(O)OH", tal y como se usa en el presente documento, significa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1,1-dimetilpropilo, n-butilo, terc-butilo, fenilo, naftilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, para-nitrobencilo, para-metoxibencilo, bis(para-metoxifenil)metilo, acetilmetilo, benzoilmetilo, para-nitrobenzoilmetilo, para-bromobenzoilmetilo, para-metanosulfonilbenzoilmetilo, 2-tetrahidropirano 2-tetrahidrofuranilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, pivaloiloximetilo, ftalimidometilo, succinimidometilo, ciclopropilo, ciclohexilideno, ciclohexilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, metiltio- 55 metilo, 2-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il-metilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo y terc-butilmetoxifenilsililo.

La expresión "grupo protector de OH o SH", tal y como se usa en el presente documento, significa benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-(fenilsulfonil)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, S-benciltiocarbonilo, 4-etoxi-1-naftiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, pivaloilo, benzoilo, metilo, terc-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, bencilo (fenilmetilo), parametoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, metoximetilo, metiltiometilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloro-etoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 1-etoxietilo, metanosulfonilo, para-toluensulfonilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo y terc-butilmetoxifenilsililo.

### Compuestos

En los presentes compuestos pueden existir isómeros geométricos. Los compuestos de esta invención pueden contener dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-nitrógeno en la configuración E o Z, en donde el término "E" representa sustituyentes de orden superior en lados opuestos del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno y el término "Z" representa sustituyentes de orden superior en el mismo lado del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno de acuerdo con lo determinado por las Reglas de Prioridad de Cahn-Ingold-Prelog. Los compuestos de esta invención también pueden existir como una mezcla de isómeros "E" y "Z". Los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o heterocicloalquilo son designados a veces por tener configuración cis o trans.

Los compuestos de esta invención contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente en la configuración R o S, en donde los que los términos "R" y "S" son los definidos por la IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Los compuestos que tienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos con cantidades iguales de configuraciones R y S, son racémicos en esos átomos de carbono. A los átomos con un exceso de una configuración sobre la otra se les asigna la configuración presente en la cantidad más alta, preferiblemente un exceso de aproximadamente 85%-90%, más preferiblemente un exceso de aproximadamente 95%-99% y aún más preferiblemente un exceso mayor de aproximadamente 99%. En consecuencia, esta invención incluye mezclas racémicas, estereoisómeros relativos y absolutos y mezclas de estereoisómeros relativos y absolutos.

### Compuestos enriquecidos o marcados con isótopos

Los compuestos de la invención pueden existir en forma marcada o enriquecida isotópicamente que contiene uno o varios átomos que tienen una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado más abundantemente en la naturaleza. Los isótopos pueden ser isótopos radiactivos o no radiactivos. Los isótopos de átomos tales como hidrógeno, carbono, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo incluyen, pero no se limitan a  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  e  $^{125}\text{I}$ . Los compuestos que contienen otros isótopos de estos y/u otros átomos están dentro del alcance de esta invención.

En otra realización, los compuestos marcados con isótopos contienen isótopos de deuterio ( $^2\text{H}$ ), tritio ( $^3\text{H}$ ) o  $^{14}\text{C}$ . Los compuestos marcados con isótopos de esta invención se pueden preparar por medio de métodos generales bien conocidos por los expertos que tienen un conocimiento práctico normal de la técnica. Tales compuestos marcados con isótopos se pueden preparar convenientemente mediante la realización de los procedimientos descritos en los Ejemplos descritos en la presente memoria y los Esquemas, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente, fácilmente asequible, por un reactivo no marcado. En algunos casos, los compuestos pueden ser tratados con reactivos marcados con isótopos para el intercambio de un átomo normal por su isótopo, por ejemplo, se puede cambiar hidrógeno por deuterio por medio de la acción de un ácido deutérico tal como  $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$ . Además de lo anterior, los procedimientos y productos intermedios relevantes se describen, por ejemplo, en Lizondo, J et al., *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J et al., *J Med Chem*, 39(3), 673 (1996); Mallesham, Bet al., *Org Lett*, 5(7), 963 (2003); los documentos de publicaciones PCT WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; los documentos de Patentes de los Estados Unidos nº 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; y los documentos de Publicaciones de Solicitudes de Patente de los Estados Unidos nº 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; y 20090082471.

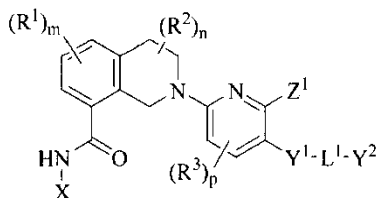
Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden ser utilizados como patrones para determinar la eficacia de los inhibidores de Bcl-xL en ensayos de unión. Los compuestos que contienen isótopos se han utilizado en la investigación farmacéutica para investigar el destino metabólico *in vivo* de los compuestos mediante una evaluación del mecanismo de acción y la ruta metabólica del compuesto original marcado no isotópicamente (Blake et al. *J. Pharm. Sci.* 64,3, 367-391 (1975)). Tales estudios metabólicos son importantes en el diseño de fármacos terapéuticos seguros, eficaces, ya sea debido al compuesto activo *in vivo* administrado al paciente, ya sea porque los metabolitos producidos a partir del compuesto original llegan a ser tóxicos o carcinogénicos (Foster et al., *Advances in Drug Research* vol. 14, págs. 2-36, Academic Press, Londres, 1985; Kato et al., *J. Labelled Comp. Radiopharmaceut*, 36(10): 927-932 (1995); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88 (1999).

Además, los fármacos que contienen isótopos no radiactivos, tales como los fármacos deuterados denominados "fármacos pesados", se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades y afecciones relacionadas con la actividad de Bcl-xL. El aumento de la cantidad de un isótopo presente en un compuesto por encima de su abundancia natural se denomina enriquecimiento. Los ejemplos de la cantidad de enriquecimiento incluyen desde aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96, a aproximadamente 100% en moles. La sustitución de hasta aproximadamente 15% del átomo normal por un isótopo pesado se ha efectuado y mantenido durante un período de días a semanas en mamíferos, incluyendo roedores y perros, con efectos adversos mínimos observados (Czajka D M y Finkel A J, Ann. N.Y. Acad. Sci.1960 84: 770; Thomson J F, Ann. New York Acad. Sci 1960 84: 736; Czajka D M et al., Am. J. Physiol.1961 201: 357). Se encontró que una sustitución aguda de hasta el 15%-23% en los fluidos humanos con deuterio, no causaba toxicidad (Blagojevic N et al. en "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G y Harling O compiladores.1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. págs. 125-134; Diabetes Metab.23: 251 (1997)).

Marcar un fármaco con isótopos estables puede alterar sus propiedades fisicoquímicas, tales como el pKa y la solubilidad en lípidos. Estos efectos y alteraciones pueden afectar a la respuesta farmacodinámica de la molécula de fármaco si la sustitución isotópica afecta a una región implicada en una interacción ligando-receptor. Aunque algunas de las propiedades físicas de una molécula marcada con isótopo estable son diferentes de las de una no marcada, las propiedades químicas y biológicas son las mismas, con una importante excepción: debido a la mayor masa del isótopo pesado, cualquier enlace que implique al isótopo pesado y otro átomo será más fuerte que el mismo enlace entre el isótopo ligero y ese átomo. Por consiguiente, la incorporación de un isótopo a un sitio de metabolismo o transformación enzimática ralentizará dichas reacciones, alterando potencialmente el perfil farmacocinético o la eficacia con respecto al compuesto no isotópico

Los grupos adecuados para X, Y<sup>1</sup>, L<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Z<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m, n y p en los compuestos de Fórmula (I) se seleccionan independientemente. Las realizaciones descritas de la presente invención se pueden combinar. Una combinación de ese tipo se contempla y está dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, se contempla que realizaciones para cualquiera de X, Y<sup>1</sup>, L<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Z<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m, n y p se pueden combinar con realizaciones definidas para cualquier otro de X, Y<sup>1</sup>, L<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Z<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m, n y p.

Los compuestos de acuerdo con la invención o las sales terapéuticamente aceptables de los mismos, son útiles como inhibidores de las proteínas Bcl-xL antiapoptóticas. Los citados compuestos se incluyen dentro de la Fórmula (I)



Fórmula (I),

en donde

X es heteroarilo; en donde el heteroarilo representado por X está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R<sup>4</sup>;

Y<sup>1</sup> es fenileno o heteroarileno C<sub>5-6</sub>; opcionalmente fusionado con uno o dos anillos seleccionados a partir del grupo que consiste en cicloalcano C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, benceno, heteroareno C<sub>5-6</sub>, heterocicloalcano C<sub>3-8</sub> y heterocicloalqueno C<sub>3-8</sub>; en donde Y<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en R<sup>5</sup>, OR<sup>5</sup>, SR<sup>5</sup>, S(O)R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C(O)R<sup>5</sup>, CO(O)R<sup>5</sup>, OC(O)R<sup>5</sup>, OC(O)OR<sup>5</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>5</sup>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>5</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NHC(O)OR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NHR<sup>5</sup>, NHC(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>C(O)NHR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>5</sup>, C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHOH, C(O)NHOR<sup>5</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C(O)NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br e I;

L<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-O-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-C(O)-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-S-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>6A</sup>C(O)-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-C(O)NR<sup>6A</sup>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>6A</sup>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-(O)<sub>2</sub>NR<sup>6A</sup>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub> y (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>6A</sup>S(O)<sub>2</sub>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>; e

Y<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>3-11</sub> de cadena ramificada, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterocicilo C<sub>3-7</sub>; en donde el cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterocicilo C<sub>3-7</sub> están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados a partir del grupo que consiste en cicloalcano C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, benceno, heteroareno C<sub>5-6</sub>, heterocicloalcano C<sub>3-8</sub> y heterocicloalqueno C<sub>3-8</sub>; en donde Y<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en R<sup>8</sup>, OR<sup>8</sup>, SR<sup>8</sup>, S(O)R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, CO(O)R<sup>8</sup>, OC(O)R<sup>8</sup>, OC(O)OR<sup>8</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>8</sup>, N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>8</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>,

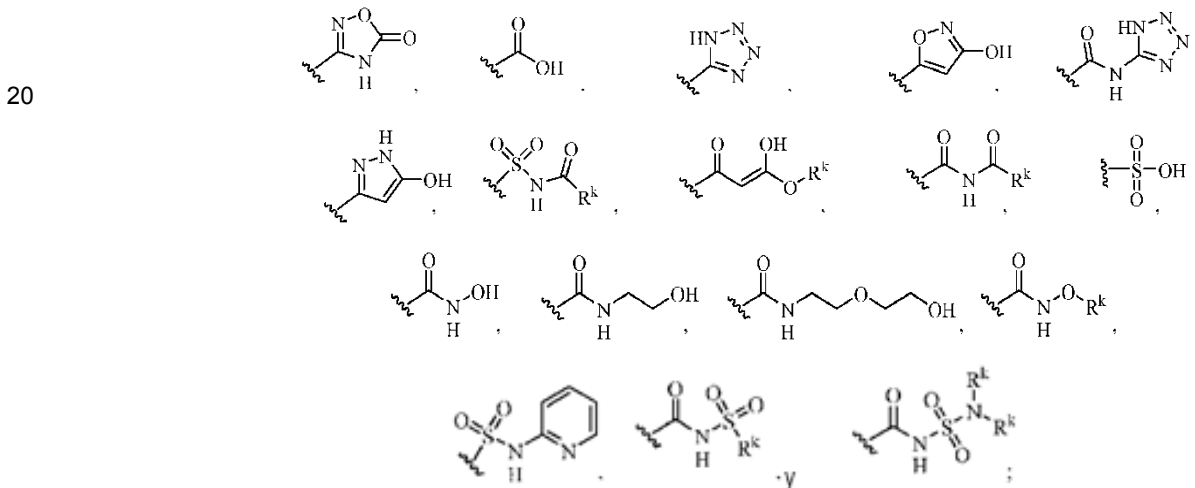
$\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^8$ ,  $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^8$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ ,  $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NHR}^8$ ,  $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^8$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^8$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^8$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^8$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NHR}^8$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ ,  $\text{CO}(\text{O})\text{H}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{H}$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{N}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  e  $\text{I}$ ;  $\text{o}$

$\text{L}^1$  es un enlace;  $\text{e}$

5  $\text{Y}^2$  se selecciona a partir del grupo que consiste en cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ , cicloalquenilo  $\text{C}_{4-7}$ , fenilo y heterociclilo  $\text{C}_{3-7}$ ; en donde el cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ , cicloalquenilo  $\text{C}_{4-7}$ , fenilo y heterociclilo  $\text{C}_{3-7}$  representados por  $\text{Y}^2$  están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados a partir del grupo que consiste en cicloalcano  $\text{C}_{3-8}$ , cicloalqueno  $\text{C}_{3-8}$ , benceno, heteroareno  $\text{C}_{5-6}$ , heterocicloalcano  $\text{C}_{3-8}$  y heterocicloalqueno  $\text{C}_{3-8}$ ; en donde cada  $\text{Y}^2$  y cada anillo fusionado con  $\text{Y}^2$  están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en  $\text{R}^8$ ,  $\text{OR}^8$ ,  $\text{SR}^8$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^8$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^8$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ ,  $\text{CO}(\text{O})\text{R}^8$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^8$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}^8$ ,  $\text{N}(\text{R}^8)_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$ ,  $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^8$ ,  $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^8$ ,  $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^8$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ ,  $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NHR}^8$ ,  $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^8$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^8$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^8$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^8$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NHR}^8$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ ,  $\text{CO}(\text{O})\text{H}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{H}$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{N}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  e  $\text{I}$ ;

15  $\text{Z}^1$  se selecciona a partir del grupo que consiste en  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $\text{C}(\text{=NOR}^{10})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{=NCN})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $\text{N}(\text{R}^{10})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{=NR}^{11})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}(\text{=S})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}(\text{=NR}^{10})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ , halógeno,  $\text{NO}_2$  y  $\text{CN}$ ;  $\text{o}$

$\text{Z}^1$  se selecciona a partir del grupo que consiste en



25  $\text{R}^1$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en halo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$  y haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;

$\text{R}^2$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en deuterio, halo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$  y haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;

30 dos  $\text{R}^2$  que están fijados al mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman opcionalmente un anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, cicloalquilo y cicloalquenilo;

$\text{R}^3$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en halo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$  y haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$

35  $\text{R}^4$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en  $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ,  $\text{OR}^{12}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ , halógeno,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ,  $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ ,  $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ ,  $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$  y  $\text{R}^{14}$ ;

$\text{R}^5$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , hidroxialquilo  $\text{C}_{1-6}$ , arilo, heterociclilo, cicloalquilo y cicloalquenilo;

$\text{R}^{6A}$  se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$  y haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;

40  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$ , en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno,  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{OR}^{15}$ ,  $\text{SR}^{15}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $\text{CO}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{15}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}^{15}$ ,

$N(R^{15})_2$ ,  $NHC(O)R^{15}$ ,  $NR^{15}C(O)R^{15}$ ,  $NHS(O)_2R^{15}$ ,  $NR^{15}S(O)_2R^{15}$ ,  $NHC(O)OR^{15}$ ,  $NR^{15}C(O)OR^{15}$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^{15}$ ,  $NHC(O)N(R^{15})_2$ ,  $NR^{15}C(O)NHR^{15}$ ,  $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{15}$ ,  $C(O)N(R^{15})_2$ ,  $C(O)NHOH$ ,  $C(O)NHOR^{15}$ ,  $C(O)NHSO_2R^{15}$ ,  $C(O)NR^{15}SO_2R^{15}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{15}$ ,  $SO_2N(R^{15})_2$ ,  $CO(O)H$ ,  $C(O)H$ ,  $OH$ ,  $CN$ ,  $N_3$ ,  $NO_2$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  e  $I$ ;

5  $R^8$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo, heterociclilo, cicloalquilo y cicloalqueno; en donde el alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$  de  $R^8$  están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en  $R^{16}$ ,  $OR^{16}$ ,  $SR^{16}$ ,  $S(O)R^{16}$ ,  $SO_2R^{16}$ ,  $C(O)R^{16}$ ,  $CO(O)R^{16}$ ,  $OC(O)R^{16}$ ,  $OC(O)OR^{16}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{16}$ ,  $N(R^{16})_2$ ,  $NHC(O)R^{16}$ ,  $NR^{16}C(O)R^{16}$ ,  $NHS(O)_2R^{16}$ ,  $NR^{16}S(O)_2R^{16}$ ,  $NHC(O)OR^{16}$ ,  $NR^{16}C(O)OR^{16}$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^{16}$ ,  $NHC(O)N(R^{16})_2$ ,  $NR^{16}C(O)NHR^{16}$ ,  $NR^{16}C(O)N(R^{16})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{16}$ ,  $C(O)N(R^{16})_2$ ,  $C(O)NHOH$ ,  $C(O)NHOR^{16}$ ,  $C(O)NHSO_2R^{16}$ ,  $C(O)NR^{16}SO_2R^{16}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{16}$ ,  $SO_2N(R^{16})_2$ ,  $CO(O)H$ ,  $C(O)H$ ,  $OH$ ,  $CN$ ,  $N_3$ ,  $NO_2$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  e  $I$ ; en donde el arilo, heterociclilo, cicloalquilo y cicloalqueno de  $R^8$  están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $NH_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $C(O)H$ ,  $(O)$ ,  $OH$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OCF_3$ ,  $OCF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  e  $I$ ;

$R^9$  se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo, fenilo y  $(CH_2)_{1-4}$  fenilo; y

20  $R^{10}$  y  $R^{11}$ , en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , fenilo y  $(CH_2)_{1-4}$ -fenilo; o

$R^{10}$  y  $R^{11}$  o  $R^{10}$  y  $R^9$ , junto con el átomo al que está fijado cada uno se combinan para formar un heterociclilo;

25  $R^k$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , heterocicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ ; en donde el alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  y alquino  $C_{2-6}$  de  $R^k$  están opcionalmente sustituidos con arilo, heterociclilo, cicloalquilo o cicloalqueno;

$R^{12}$  y  $R^{13}$ , en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alquino  $C_{2-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$  y  $(CH_2)_{1-4}$  fenilo;

$R^{14}$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alquino  $C_{2-4}$  y haloalquilo  $C_{1-4}$ ;

30  $R^{12}$  y  $R^{13}$  o  $R^{12}$  y  $R^{14}$ , en cada aparición, junto con el átomo al que está fijado cada uno, se combinan opcionalmente para formar un heterociclilo;

35  $R^{15}$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alquino  $C_{2-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , hidroxialquilo  $C_{1-4}$ , arilo, heterociclilo, cicloalquilo y cicloalqueno; en donde el alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alquino  $C_{2-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$  e hidroxialquilo  $C_{1-4}$  de  $R^{15}$  están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alquino  $C_{2-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , hidroxialquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heteroarilo, cicloalquilo y cicloalqueno,  $NH_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $C(O)H$ ,  $C(O)OH$ ,  $(O)$ ,  $OH$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OCF_3$ ,  $OCF_2CF_3$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  e  $I$ ;

40  $R^{16}$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alquino  $C_{2-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , hidroxialquilo  $C_{1-4}$ , arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heteroarilo, cicloalquilo y cicloalqueno; en donde el alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alquino  $C_{2-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$  e hidroxialquilo  $C_{1-4}$  de  $R^{16}$  están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste en  $OCH_3$ ,  $OCH_2CH_2OCH_3$  y  $OCH_2CH_2NHCH_3$ ;

q es 1, 2 o 3;

45 s es 0, 1, 2 o 3;

r es 0, 1, 2 o 3;

en donde la suma de s y r es 0, 1 o 2;

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

50 p es 0, 1 o 2.

En una realización de la Fórmula (I), m es 0, 1, 2 o 3; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y p es 0, 1 o 2. En otra realización de la



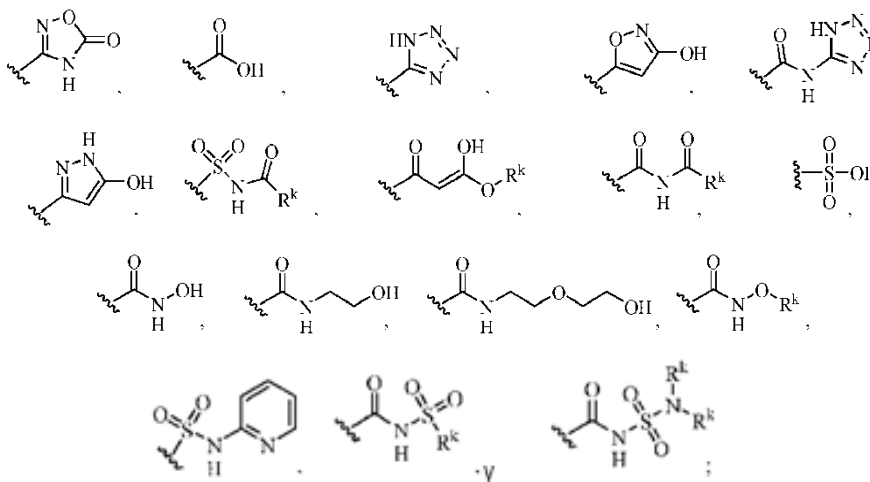
Fórmula (I), n es 0 o 1. En otra realización de la Fórmula (I), n es 0 o 1; y cada R<sup>2</sup> es independientemente deuterio o alquilo C<sub>1-6</sub>. En otra realización de la Fórmula (I), m, n y p son 0.

En una realización de la Fórmula (I), X es heteroarilo, el cual está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R<sup>4</sup>. En otra realización de la Fórmula (I), X es heteroarilo, el cual no está sustituido. En otra realización de la Fórmula (I), X es heteroarilo, el cual está sustituido con un R<sup>4</sup>. En otra realización de la Fórmula (I), X es heteroarilo, el cual está sustituido con dos R<sup>4</sup>. En otra realización de la Fórmula (I), X es heteroarilo, el cual está sustituido con un R<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> es OR<sup>12</sup> o halógeno. En otra realización de la Fórmula (I), X es heteroarilo, el cual está sustituido con dos R<sup>4</sup> y cada R<sup>4</sup> es independientemente OR<sup>12</sup> o halógeno. En otra realización de la Fórmula (I), X es heteroarilo, el cual está sustituido con un R<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> es Cl, F o metoxi. En otra realización de la Fórmula (I), X es heteroarilo, el cual está sustituido con dos R<sup>4</sup> y cada R<sup>4</sup> es independientemente F.

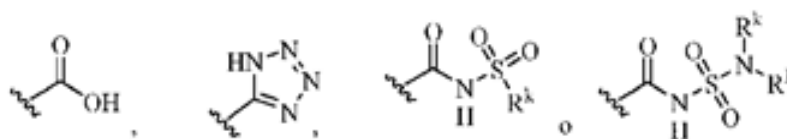
En una realización de la Fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro R<sup>4</sup>. En otra realización de la Fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que no están sustituidos. En otra realización de la Fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un R<sup>4</sup>. En otra realización de la Fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos R<sup>4</sup>. En otra realización de la Fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un R<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> es OR<sup>12</sup> o halógeno. En otra realización de la Fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos R<sup>4</sup> y cada R<sup>4</sup> es independientemente OR<sup>12</sup> o halógeno. En otra realización de la Fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un R<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> es Cl, F o metoxi. En otra realización de la Fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos R<sup>4</sup> y cada R<sup>4</sup> es independientemente F.

En una realización de la Fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R<sup>4</sup>. En otra realización de la Fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, que está sin sustituir. En otra realización de la Fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un R<sup>4</sup>. En otra realización de la Fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos R<sup>4</sup>. En otra realización de la Fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un R<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> es OR<sup>12</sup> o halógeno. En otra realización de la Fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos R<sup>4</sup> y cada R<sup>4</sup> es independientemente OR<sup>12</sup> o halógeno. En otra realización de la Fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un R<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> es Cl, F o metoxi. En otra realización de la Fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos R<sup>4</sup> y cada R<sup>4</sup> es independientemente F.

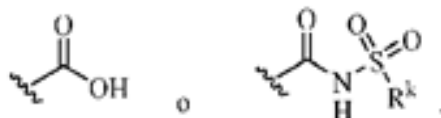
En una realización de la Fórmula (I), Z<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en C(O)OR<sup>9</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, OC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>9</sup>, C(=NOR<sup>10</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(=NCN)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, N(R<sup>10</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C(=S)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C(=NR<sup>10</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, halógeno, NO<sub>2</sub> y CN; o Z<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en



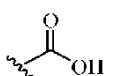
En otra realización de la Fórmula (I), Z<sup>1</sup> es



En otra realización de la Fórmula (I), Z<sup>1</sup> es



En otra realización de la Fórmula (I), Z<sup>1</sup> es



5

10

15

20

25

30

35

40

45

En una realización de la Fórmula (I), Y<sup>1</sup> es fenileno o heteroarileno C<sub>5-6</sub>; opcionalmente fusionado con uno o dos anillos seleccionados a partir del grupo que consiste en cicloalcano C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, benceno, heteroarileno C<sub>5-6</sub>, heterocicloalcano C<sub>3-8</sub> y heterocicloalqueno C<sub>3-8</sub>; en donde Y<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en R<sup>5</sup>, OR<sup>5</sup>, SR<sup>5</sup>, S(O)R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C(O)R<sup>5</sup>, CO(O)R<sup>5</sup>, OC(O)R<sup>5</sup>, OC(O)OR<sup>5</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>5</sup>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>5</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NHC(O)OR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NHR<sup>5</sup>, NHC(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>C(O)NHR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>5</sup>, C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHOH, C(O)NHOR<sup>5</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C(O)NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br e I. En otra realización de la Fórmula (I), Y<sup>1</sup> es fenileno o heteroarileno C<sub>5-6</sub>; opcionalmente fusionado con uno o dos anillos seleccionados a partir del grupo que consiste en heteroarileno C<sub>5-6</sub> y heterocicloalcano C<sub>3-8</sub>; en donde Y<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o dos, sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en R<sup>5</sup>, CO(O)R<sup>5</sup>, CO(O)H, CN, F, Cl, Br e I. En otra realización de la Fórmula (I), Y<sup>1</sup> es pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo o fenilo. En otra realización de la Fórmula (I), Y<sup>1</sup> es pirrolilo, pirazolilo o triazolilo. En otra realización de la Fórmula (I), Y<sup>1</sup> es piridinilo o fenilo. En otra realización de la Fórmula (I), Y<sup>1</sup> es pirrolilo. En otra realización de la Fórmula (I), Y<sup>1</sup> es pirazolilo. En otra realización de la Fórmula (I), Y<sup>1</sup> es triazolilo. En otra realización de la Fórmula (I), Y<sup>1</sup> es piridinilo. En otra realización de la Fórmula (I), Y<sup>1</sup> es fenilo. En otra realización de la Fórmula (I), Y<sup>1</sup> es pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo o fenilo; en donde el pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo y fenilo representado por Y<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en R<sup>5</sup>, CO(O)R<sup>5</sup>, CO(O)H, CN, F, Cl, Br e I.

En una realización de la Fórmula (I), L<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-O-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-C(O)-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-S-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>6A</sup>C(O)-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-C(O)NR<sup>6A</sup>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>6A</sup>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6A</sup>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub> y (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>6A</sup>S(O)<sub>2</sub>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>; e Y<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>3-11</sub> de cadena ramificada, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub>; en donde el cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub> están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados a partir del grupo que consiste en cicloalcano C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, benceno, heteroarileno C<sub>5-6</sub>, heterocicloalcano C<sub>3-8</sub> y heterocicloalqueno C<sub>3-8</sub>; en donde Y<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en R<sup>8</sup>, OR<sup>8</sup>, SR<sup>8</sup>, S(O)R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, CO(O)R<sup>8</sup>, OC(O)R<sup>8</sup>, OC(O)OR<sup>8</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>8</sup>, N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>8</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NHC(O)OR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)OR<sup>8</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NHR<sup>8</sup>, NHC(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>8</sup>C(O)NHR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>8</sup>, C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHOH, C(O)NHOR<sup>8</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br e I; o L<sup>1</sup> es un enlace; e Y<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub>; en donde el cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub> representado por Y<sup>2</sup> está opcionalmente fusionado con uno o dos anillos seleccionados a partir del grupo que consiste en cicloalcano C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, benceno, heteroarileno C<sub>5-6</sub>, heterocicloalcano C<sub>3-8</sub> y heterocicloalqueno C<sub>3-8</sub>; en donde cada Y<sup>2</sup> y cada anillo fusionado con Y<sup>2</sup> están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en R<sup>8</sup>, OR<sup>8</sup>, SR<sup>8</sup>, S(O)R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, CO(O)R<sup>8</sup>, OC(O)R<sup>8</sup>, OC(O)OR<sup>8</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>8</sup>, N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>8</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NHC(O)OR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)OR<sup>8</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NHR<sup>8</sup>, NHC(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>8</sup>C(O)NHR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>8</sup>, C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHOH, C(O)NHOR<sup>8</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br e I.

En otra realización de la Fórmula (I), L<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-O-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-C(O)-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>6A</sup>C(O)-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>6A</sup>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub> y (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>6A</sup>S(O)<sub>2</sub>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>; e Y<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>3-11</sub> de cadena ramificada, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub>; en donde el cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub> están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos de benceno; en donde Y<sup>2</sup> está

50

opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en  $R^8$ ,  $OR^8$ ,  $SO_2R^8$ ,  $CO(O)R^8$ ,  $NHR^8$ ,  $N(R^8)_2$ ,  $C(O)H$ ,  $OH$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  e  $I$ ; o  $L^1$  es un enlace; e  $Y^2$  se selecciona a partir del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo y heterociclilo  $C_{3-7}$ ; en donde el cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo y heterociclilo  $C_{3-7}$  representados por  $Y^2$  están opcionalmente fusionados con un anillo de benceno; en donde cada  $Y^2$  y cada anillo fusionado con  $Y^2$  están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste en  $R^8$ ,  $C(O)NHR^8$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  e  $I$ .

5

En otra realización de la Fórmula (I),  $L^1$  es  $(CR^6R^7)_q$ ; e  $Y^2$  se selecciona a partir del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalquenilo  $C_{4-7}$ , fenilo y heterociclilo  $C_{3-7}$ ; en donde  $R^6$  y  $R^7$ , en cada aparición, son  $R^{15}$  o hidrógeno; y  $q$  es 1, 2 o 3.

10 En otra realización de la Fórmula (I),  $L^1$  se selecciona a partir del grupo que consiste en  $(CR^6R^7)_q$ ,  $(CR^6R^7)_s-O-(CR^6R^7)_r$ ,  $(CR^6R^7)_s-C(O)-(CR^6R^7)_r$ ,  $(CR^6R^7)_s-S(O)_2-(CR^6R^7)_r$ ,  $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}C(O)-(CR^6R^7)_r$ ,  $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$  y  $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}S(O)_2-(CR^6R^7)_r$ ;  $q$  es 1, 2 o 3;  $s$  es 0;  $r$  es 0 o 1;  $R^{6A}$  se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$ ; y  $R^6$  y  $R^7$ , en cada aparición, son hidrógeno.

15 En una realización de la Fórmula (I),  $X$  es heteroarilo; en donde el heteroarilo representado por  $X$  está opcionalmente sustituido con uno o dos  $R^4$ ;

$Y^1$  es fenileno o heteroarileno  $C_{5-6}$ ; opcionalmente fusionado con un anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en heteroareno  $C_{5-6}$  y heterocicloalcano  $C_{3-8}$ ; en donde  $Y^1$  está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en  $R^5$ ,  $CO(O)R^5$ ,  $CO(O)H$ ,  $CN$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  e  $I$ ;

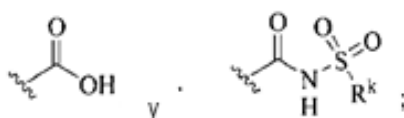
20  $L^1$  se selecciona a partir del grupo que consiste en  $CR^6R^7$ ,  $(CR^6R^7)_s-O-(CR^6R^7)_r$ ,  $(CR^6R^7)_s-C(O)-(CR^6R^7)_r$ ,  $(CR^6R^7)_s-S(O)_2-(CR^6R^7)_r$ ,  $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}C(O)-(CR^6R^7)_r$ ,  $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$  y  $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}S(O)_2-(CR^6R^7)_r$ ; e

25  $Y^2$  se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{3-11}$  de cadena ramificada, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalquenilo  $C_{4-7}$ , fenilo y heterociclilo  $C_{3-7}$ ; en donde el cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalquenilo  $C_{4-7}$ , fenilo y heterociclilo  $C_{3-7}$  están opcionalmente fusionados con un anillo de benceno; en donde  $Y^2$  está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en  $R^8$ ,  $OR^8$ ,  $SO_2R^8$ ,  $CO(O)R^8$ ,  $NHR^8$ ,  $N(R^8)_2$ ,  $C(O)H$ ,  $OH$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  e  $I$ ; o

$L^1$  es un enlace; e

30  $Y^2$  se selecciona a partir del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo y heterociclilo  $C_{3-7}$ ; en donde el cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo y heterociclilo  $C_{3-7}$  representados por  $Y^2$  están opcionalmente fusionados con un anillo de benceno; en donde cada  $Y^2$  y cada anillo fusionado con  $Y^2$  están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste en  $R^8$  y  $C(O)NHR^8$ ;

$Z^1$  se selecciona a partir del grupo que consiste en



$R^2$ , en cada aparición, es independientemente alquilo  $C_{1-6}$ ;

35  $R^4$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en  $OR^{12}$  y halógeno;

$R^5$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , arilo y cicloalquilo;

$R^{6A}$  se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$ ;

40  $R^6$  y  $R^7$ , en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno,  $R^{15}$  y  $CO(O)R^{15}$ ;

45  $R^8$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , arilo, heterociclilo y cicloalquilo; en donde el alquilo  $C_{1-6}$  y alquinilo  $C_{2-6}$  de  $R^8$  están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en  $R^{16}$ ,  $OR^{16}$ ,  $SO_2R^{16}$ ,  $C(O)R^{16}$ ,  $N(R^{16})_2$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  e  $I$ ; en donde el arilo y heterociclilo de  $R^8$  están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  e  $I$ ;

$R^k$ , en cada aparición, es independientemente alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^{12}$  y  $R^{13}$ , en cada aparición, son cada uno independientemente alquilo  $C_{1-4}$ ;

R<sup>15</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub> y arilo; en donde el alquilo C<sub>1-4</sub> de R<sup>15</sup> está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-4</sub> y heterocicloalquilo;

5 R<sup>16</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo;

q es 1, 2 o 3;

s es 0;

r es 0 o 1;

m es 0;

10 n es 0 o 1; y

p es 0.

Un compuesto que tiene la Fórmula (I) se puede seleccionar a partir del grupo que consiste en

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

15 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(4-hidroxibencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

25 ácido 3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-{8-[(5,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(4-fluorofenil)etil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;

30 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-{8-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}piridin-2-carboxílico;

ácido 3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-{8-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}piridin-2-carboxílico;

35 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-metilbencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(4-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[3-(benciloxi)bencil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

45 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-hidroxibencil)-1H-pirazol-4-

- il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 5 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 10 ácido 3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-[8-[(7-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 15 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-3-ciano-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(naftalen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 25 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-bencil-3-(hidroximetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(benciloxi)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- 30 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-{[6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-bencil-3-(etoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 35 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(dimetilamino)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-3-carboxi-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-hidroxibencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-feniletil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 45 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-fluorobencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 5 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(4-fluoro-3-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[2-(morfolin-4-il)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 15 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(piridin-4-ilmetoxi)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,3-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 25 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,5-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 30 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,6-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 35 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(bifenil-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-ciclohexiletal)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(bifenil-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 45 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclopentilmetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-formilbencil)-1H-pirazol-4-

- il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 5 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1-fenilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{3-[(dimetilamino)metil]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(metilsulfonil)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 15 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3,5-di-terc-butilbencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(morfolin-4-ilsulfonil)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- 20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(trifluorometil)ciclohexil]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(difenilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 25 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(morfolin-4-il)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(morfolin-4-il)-1-fenilpropil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 30 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-{2-[2-(morfolin-4-il)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(dimetilamino)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- 35 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-{2-[3-(morfolin-4-il)propoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-metil-1-[(1-metilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-5-etil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[(1R,2R,5R)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-il]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 45 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[(1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-il]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(2-metilpropil)ciclohexil]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietil)ciclohexil]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(2-metoxietoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- 5 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietil)ciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1R,2R,4R)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- 10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(3,3-dimetilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-metoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(4-metoxi-1-fenilbutil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 15 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-ciclohexil-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(3-metoxipropil)ciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxil]bencil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-metil-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- 25 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietoxi)ciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 30 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(4-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(3-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(4-nitrofenoxi)fenil]piridin-2-carboxílico;
- 35 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(4-clorofenoxi)fenil]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(3-bencilfenil)piridin-2-carboxílico;
- 40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexilmetil)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(4-metil-3-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-5-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico;
- 45 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-4-fenoxifenil)piridin-2-



- carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexilmetoxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico;
- 5 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[4-(ciclohexiloxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexiloxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[4-(ciclohexilmetoxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico;
- 10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-ciano-3-(ciclohexiloxi)fenil]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-cloro-3-(ciclohexiloxi)fenil]piridin-2-carboxílico;
- 15 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexilamino)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexiloxi)-2-fluorofenil]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxílico;
- 20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-[(3,3-dimetilciclohexil)oxi]-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 25 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-bencil-5-(etoxicarbonil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(-bencil-5-carboxi-2-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico;
- 30 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}piridin-2-carboxílico;
- 35 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-5-ciano-2-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-ciano-1-(ciclohexilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico;
- 40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-2-metil-1-[[1-(piperidin-1-il)ciclohexil]metil]-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico;
- 6,6'-bis[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3,3'-bipiridin-2,2'-dicarboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-bencil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-2-carboxílico;
- 45 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietil)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 5 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2'-(ciclohexilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]piridin-2-carboxílico;
- 10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2'-(ciclohexiloxi)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2'-fenoxi-3,4'-bipiridin-2-carboxílico;
- 15 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-fenoxi-3,4'-bipiridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-[metil(fenil)amino]-3,4'-bipiridin-2-carboxílico;
- 20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3,3-dimetil-1-(morfolin-4-il)ciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 25 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietil)-3,3-dimetilciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(3-metoxipropil)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-(1-[[1-(2-metoxietil)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[[metilsulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida;
- 30 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[[(1R,2R,3R,5S)-2-(2-metoxietil)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 35 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietoxi)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[1-ciclohexil-3-(morfolin-4-il)propil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-indazol-5-il)piridin-2-carboxílico;
- 40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-({1-[3-(morfolin-4-il)propoxi]cicloheptil}metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 45 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-metil-3-[metil(fenil)amino]fenil]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[(1-metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[[(1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-il]metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{3-[(3,3-dimetilciclohexil)(metil)amino]-2-metilfenil}piridin-2-carboxílico;
- 5 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-[[1-(morfolin-4-il)ciclohexil]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2'-[ciclohexil(metil)amino]-3'-metil-3,4'-bipiridin-2-carboxílico;
- N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(5-{1-[(1-metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-[(metilsulfonil)carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida;
- 10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-metil-1-[(1-metilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-ciano-2'-[ciclohexil(metil)amino]-3,4'-bipiridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1-metoxiciclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- 15 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1-metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({1-[2-(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)etoxi]ciclohexil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-2-metil-1-[[1-(morfolin-4-il)ciclohexil]metil]-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2,3-dimetoxipropoxi)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 25 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-[5-ciano-1-(ciclohexilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]-6-[(metilsulfonil)carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-1-[[1-(2-metoxietoxi)cicloheptil]metil]-2-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico;
- 30 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-({1-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi]ciclohexil}metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2,3-dihidroxipropoxi)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 35 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-1-[[1-(dimetilamino)ciclohexil]metil]-2-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{3-[(ciclohexilcarbonil)(metil)amino]-2-metilfenil}piridin-2-carboxílico;
- 40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({3,3-dimetil-1-[2-(metilsulfonil)etoxi]ciclohexil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[(1-metilciclohexil)carbonil]amino}fenil)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietoxi)-3,3-dimetilciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 45 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-ciano-3-[(ciclohexilsulfonil)(metil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-ciano-3-[2-

(tríciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-il)pirrolidin-1-il]fenil]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-(piperidin-1-il)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico;

5 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(1-ciclohexil-3-metoxipropil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

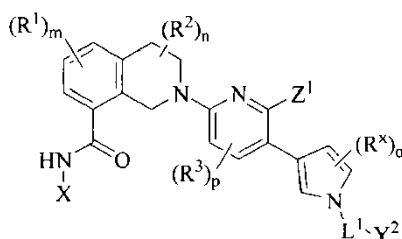
ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({3,3-dimetil-1-[2-(metilamino)etoxi]ciclohexil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-[(2,6,6-trimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-indazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-3-il)piridin-2-carboxílico; y sales, metabolitos, profármacos, sales de metabolitos y sales de profármacos de los mismos terapéuticamente aceptables.

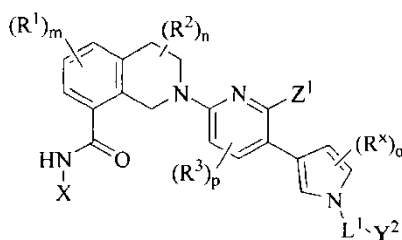
15 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos incluidos dentro de la Fórmula (II)



(II)

y sales, metabolitos, profármacos, sales de metabolitos y sales de profármacos de los mismos terapéuticamente aceptables, en donde X, L<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Z<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m, n y p son como se describen en la presente memoria para la Fórmula (I); R<sup>x</sup> es como se describe en el presente documento para los sustituyentes en Y<sup>1</sup> y o es 0, 1, 2 o 3.

20 Una realización de esta invención se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores de proteínas Bcl-xL antiapoptóticas, en donde los compuestos se incluyen dentro de Fórmula (II)



(II)

Fórmula (II),

25 en donde

X es heteroarilo; en donde el heteroarilo representado por X está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R<sup>4</sup>;

30 R<sup>x</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en R<sup>5</sup>, OR<sup>5</sup>, SR<sup>5</sup>, S(O)R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C(O)R<sup>5</sup>, CO(O)R<sup>5</sup>, OC(O)R<sup>5</sup>, OC(O)OR<sup>5</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>5</sup>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>5</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NHC(O)OR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NHR<sup>5</sup>, NHC(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>C(O)NHR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>5</sup>, C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHOH, C(O)NHOR<sup>5</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C(O)NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br e I;

L<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en ((CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-O-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-C(O)-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-S-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>6A</sup>C(O)-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-C(O)NR<sup>6A</sup>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>,

$(CR^6R^7)_s-NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ ,  $(CR^6R^7)_s-S(O)_2NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$  y  $(CR^6R^7)_s-NR^{6AS}(O)_2-(CR^6R^7)_r$ ; e

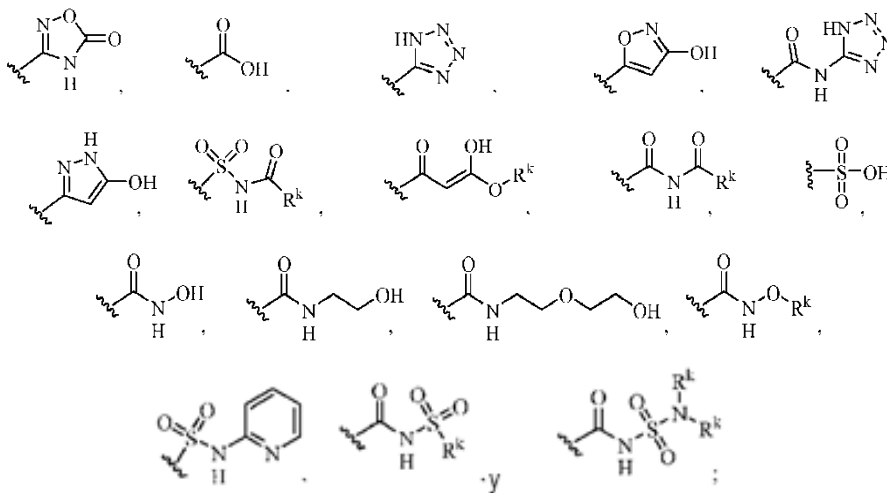
Y<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>3-11</sub> de cadena ramificada, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub>; en donde el cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub> están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados a partir del grupo que consiste en cicloalcano C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, benceno, heteroareno C<sub>5-6</sub>, heterocicloalcano C<sub>3-8</sub> y heterocicloalqueno C<sub>3-8</sub>; en donde Y<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en R<sup>8</sup>, OR<sup>8</sup>, SR<sup>8</sup>, S(O)R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, CO(O)R<sup>8</sup>, OC(O)R<sup>8</sup>, OC(O)OR<sup>8</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>8</sup>, N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>8</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NHC(O)OR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)OR<sup>8</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NHR<sup>8</sup>, NHC(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>8</sup>C(O)NHR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>8</sup>, C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHOH, C(O)NHOR<sup>8</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>R, C(O)NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br e I; o

L<sup>1</sup> es un enlace; e

Y<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub>; en donde el cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub> representados por Y<sup>2</sup> están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados a partir del grupo que consiste en cicloalcano C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, benceno, heteroareno C<sub>5-6</sub>, heterocicloalcano C<sub>3-8</sub> y heterocicloalqueno C<sub>3-8</sub>; en donde cada Y<sup>2</sup> y cada anillo fusionado con Y<sup>2</sup> están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en R<sup>8</sup>, OR<sup>8</sup>, SR<sup>8</sup>, S(O)R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, CO(O)R<sup>8</sup>, OC(O)R<sup>8</sup>, OC(O)OR<sup>8</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>8</sup>, N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>8</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NHC(O)OR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)OR<sup>8</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NHR<sup>8</sup>, NHC(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>8</sup>C(O)NHR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>8</sup>, C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHOH, C(O)NHOR<sup>8</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br e I;

Z<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en C(O)OR<sup>9</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, OC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>9</sup>, C(=NOR<sup>10</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(=NCN)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, N(R<sup>10</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C(=S)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C(=NR<sup>10</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, halógeno, NO<sub>2</sub> y CN; o

Z<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en



R<sup>1</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en deuterio, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

dos R<sup>2</sup> que están fijados al mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman opcionalmente un anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, cicloalquilo y cicloalquenilo;

R<sup>3</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>

R<sup>4</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, OR<sup>12</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, halógeno, C(O)OR<sup>12</sup>, C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>, NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, NR<sup>12</sup>S(O)R<sup>14</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, S(O)R<sup>14</sup> y

R<sup>14</sup>;

R<sup>5</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, heterociclilo, cicloalquilo y cicloalqueno;

5 R<sup>6A</sup> se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

10 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, R<sup>15</sup>, OR<sup>15</sup>, SR<sup>15</sup>, S(O)R<sup>15</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, C(O)R<sup>15</sup>, CO(O)R<sup>15</sup>, OC(O)R<sup>15</sup>, OC(O)OR<sup>15</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>15</sup>, N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>15</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, NHC(O)OR<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)OR<sup>15</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NHR<sup>15</sup>, NHC(O)N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>15</sup>C(O)NHR<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>15</sup>, C(O)N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHOH, C(O)NHOR<sup>15</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, C(O)NR<sup>15</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>15</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br e I;

15 R<sup>8</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, heterociclilo, cicloalquilo y cicloalqueno; en donde el alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub> de R<sup>8</sup> están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en R<sup>16</sup>, OR<sup>16</sup>, SR<sup>16</sup>, S(O)R<sup>16</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, C(O)R<sup>16</sup>, CO(O)R<sup>16</sup>, OC(O)R<sup>16</sup>, OC(O)OR<sup>16</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>16</sup>, N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>16</sup>, NR<sup>16</sup>C(O)R<sup>16</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, NR<sup>16</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, NHC(O)OR<sup>16</sup>, NR<sup>16</sup>C(O)OR<sup>16</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NHR<sup>16</sup>, NHC(O)N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>16</sup>C(O)NHR<sup>16</sup>, NR<sup>16</sup>C(O)N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>16</sup>, C(O)N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHOH, C(O)NHOR<sup>16</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, C(O)NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>16</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br e I; en donde el arilo, heterociclilo, cicloalquilo y cicloalqueno de R<sup>8</sup> están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)H, (O), OH, CN, NO<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br e I;

25 R<sup>9</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, fenilo y (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-fenilo; y

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo y (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-fenilo; o

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> o R<sup>10</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el átomo al que está fijado cada uno se combinan para formar un heterociclilo;

30 R<sup>k</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>; en donde el alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub> de R<sup>k</sup> están opcionalmente sustituidos con arilo, heterociclilo, cicloalquilo o cicloalqueno;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> fenilo;

35 R<sup>14</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> o R<sup>12</sup> y R<sup>14</sup>, en cada aparición, junto con el átomo al que está fijado cada uno, se combinan opcionalmente para formar un heterociclilo;

40 R<sup>15</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, arilo, heterociclilo, cicloalquilo y cicloalqueno; en donde el alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> e hidroxialquilo C<sub>1-4</sub> de R<sup>15</sup> están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heteroarilo, cicloalquilo y cicloalqueno, NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)H, C(O)OH, (O), OH, CN, NO<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br e I;

50 R<sup>16</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heteroarilo, cicloalquilo y cicloalqueno; en donde el alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> e hidroxialquilo C<sub>1-4</sub> de R<sup>16</sup> están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste en OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> y OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>;

q es 1, 2 o 3;

s es 0, 1, 2 o 3;

r es 0, 1, 2 o 3;

en donde la suma de s y r es 0, 1 o 2;

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

o es 0, 1, 2 o 3; y

5 p es 0, 1 o 2.

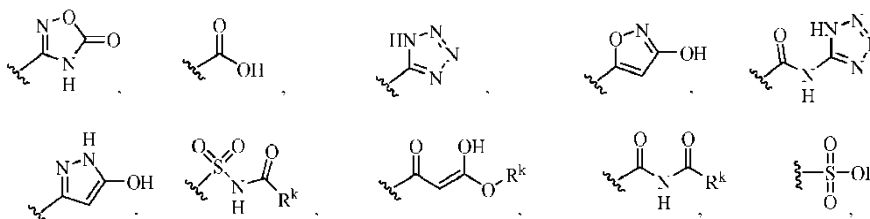
En una realización de la Fórmula (II), m es 0, 1, 2 o 3; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y p es 0, 1 o 2. En otra realización de la Fórmula (II), n es 0 o 1. En otra realización de la Fórmula (II), n es 0 o 1; y cada R<sup>2</sup> es independientemente deuterio o alquilo C<sub>1-6</sub>. En otra realización de la Fórmula (II), m, n y p son 0.

10 En una realización de la Fórmula (II), X es heteroarilo, el cual está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R<sup>4</sup>. En otra realización de la Fórmula (II), X es heteroarilo, el cual no está sustituido. En otra realización de la Fórmula (II), X es heteroarilo, el cual está sustituido con un R<sup>4</sup>. En otra realización de la Fórmula (II), X es heteroarilo, el cual está sustituido con dos R<sup>4</sup>. En otra realización de la Fórmula (II), X es heteroarilo, el cual está sustituido con un R<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> es OR<sup>12</sup> o halógeno. En otra realización de la Fórmula (II), X es heteroarilo, el cual está sustituido con dos R<sup>4</sup> y cada R<sup>4</sup> es independientemente OR<sup>12</sup> o halógeno. En otra realización de la Fórmula (II), X es heteroarilo, el cual está sustituido con un R<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> es Cl, F o metoxi. En otra realización de la Fórmula (II), X es heteroarilo, el cual está sustituido con dos R<sup>4</sup> y cada R<sup>4</sup> es independientemente F.

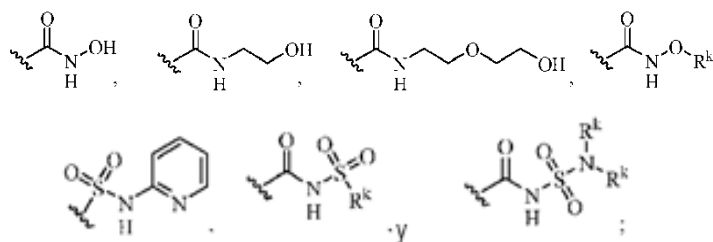
20 En una realización de la Fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro R<sup>4</sup>. En otra realización de la Fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un R<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> es OR<sup>12</sup> o halógeno. En otra realización de la Fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos R<sup>4</sup>. En otra realización de la Fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un R<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> es OR<sup>12</sup> o halógeno. En otra realización de la Fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos R<sup>4</sup> y cada R<sup>4</sup> es independientemente OR<sup>12</sup> o halógeno. En otra realización de la Fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un R<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> es Cl, F o metoxi. En otra realización de la Fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos R<sup>4</sup> y cada R<sup>4</sup> es independientemente F.

40 En una realización de la Fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R<sup>4</sup>. En otra realización de la Fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, que está sin sustituir. En otra realización de la Fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un R<sup>4</sup>. En otra realización de la Fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos R<sup>4</sup>. En otra realización de la Fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un R<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> es OR<sup>12</sup> o halógeno. En otra realización de la Fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos R<sup>4</sup> y cada R<sup>4</sup> es independientemente OR<sup>12</sup> o halógeno. En otra realización de la Fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un R<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> es Cl, F o metoxi. En otra realización de la Fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos R<sup>4</sup> y cada R<sup>4</sup> es independientemente F.

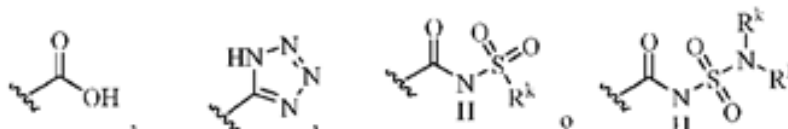
45 En una realización de la Fórmula (II), Z<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en C(O)OR<sup>9</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, OC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>9</sup>, C(=NOR<sup>10</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(=NCN)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, N(R<sup>10</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C(=S)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C(=NR<sup>10</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, halógeno, NO<sub>2</sub> y CN; o Z<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en



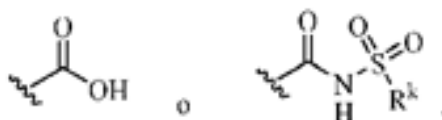
50



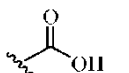
En otra realización de la Fórmula (II), Z<sup>1</sup> es



5 En otra realización de la Fórmula (II), Z<sup>1</sup> es



En otra realización de la Fórmula (II), Z<sup>1</sup> es



10 En una realización de la Fórmula (II), L<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-O-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-C(O)-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-S-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>6A</sup>C(O)-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-C(O)NR<sup>6A</sup>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>6A</sup>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6A</sup>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub> y (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>6A</sup>S(O)<sub>2</sub>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>; e Y<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>3-11</sub> de cadena ramificada, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub>; en donde el cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub> están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados a partir del grupo que consiste en cicloalcano C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, benceno, heteroareno C<sub>5-6</sub>, heterocicloalcano C<sub>3-8</sub> y heterocicloalqueno C<sub>3-8</sub>; en donde Y<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en R<sup>8</sup>, OR<sup>8</sup>, SR<sup>8</sup>, S(O)R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, CO(O)R<sup>8</sup>, OC(O)R<sup>8</sup>, OC(O)OR<sup>8</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>8</sup>, N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>8</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NHC(O)OR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)OR<sup>8</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NHR<sup>8</sup>, NHC(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>8</sup>C(O)NHR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>8</sup>, C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHOH, C(O)NHOR<sup>8</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br e I; o L<sup>1</sup> es un enlace; e Y<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub>; en donde el cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub> representados por Y<sup>2</sup> están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados a partir del grupo que consiste en cicloalcano C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, benceno, heteroareno C<sub>5-6</sub>, heterocicloalcano C<sub>3-8</sub> y heterocicloalqueno C<sub>3-8</sub>; en donde cada Y<sup>2</sup> y cada anillo fusionado con Y<sup>2</sup> están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en R<sup>8</sup>, OR<sup>8</sup>, SR<sup>8</sup>, S(O)R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, CO(O)R<sup>8</sup>, OC(O)R<sup>8</sup>, OC(O)OR<sup>8</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>8</sup>, N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>8</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NHC(O)OR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)OR<sup>8</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NHR<sup>8</sup>, NHC(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>8</sup>C(O)NHR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>8</sup>, C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHOH, C(O)NHOR<sup>8</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br e I.

35 En otra realización de la Fórmula (II), L<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-O-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-C(O)-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>6A</sup>C(O)-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>6A</sup>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub> y (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>6A</sup>S(O)<sub>2</sub>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>; e Y<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>3-11</sub> de cadena ramificada, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub>; en donde el cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub> están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos de benceno; en donde Y<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en R<sup>8</sup>, OR<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, CO(O)R<sup>8</sup>, NHR<sup>8</sup>, N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, C(O)H, OH, CN, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br e I; o L<sup>1</sup> es un enlace; e Y<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub>; en donde el cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub> representados por Y<sup>2</sup> están opcionalmente fusionados con un anillo de benceno; en donde cada Y<sup>2</sup> y cada anillo fusionado con Y<sup>2</sup> están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste en R<sup>8</sup>, C(O)NHR<sup>8</sup>, F, Cl, Br e I.



En otra realización de la Fórmula (II),  $L^1$  es  $(CR^6R^7)_q$ ; e  $Y^2$  se selecciona a partir del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalquenilo  $C_{4-7}$ , fenilo y heterociclilo  $C_{3-7}$ ; en donde  $R^6$  y  $R^7$ , en cada aparición, son  $R^{15}$  o hidrógeno; y  $q$  es 1, 2 o 3.

5 En otra realización de la Fórmula (II),  $L^1$  se selecciona a partir del grupo que consiste en  $(CR^6R^7)_q$ ,  $(CR^6R^7)_s-C(O)-(CR^6R^7)_r$  y  $(CR^6R^7)_s-S(O)_2-(CR^6R^7)_i$ ;  $q$  es 1, 2 o 3;  $s$  es 0;  $r$  es 0 o 1;  $R^{6A}$  se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$ ; y  $R^6$  y  $R^7$ , en cada aparición, son hidrógeno.

10 En una realización de la Fórmula (II) o es 0. En otra realización de la Fórmula (II) o es 2. En otra realización de la Fórmula (II) o es 0, 1, 2 o 3. En otra realización de la Fórmula (II) o es 1, 2 o 3; y  $R^x$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en  $R^5$ ,  $OR^5$ ,  $SR^5$ ,  $S(O)R^5$ ,  $SO_2R^5$ ,  $C(O)R^5$ ,  $CO(O)R^5$ ,  $OC(O)R^5$ ,  $OC(O)OR^5$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^5$ ,  $N(R^5)_2$ ,  $NHC(O)R^5$ ,  $NR^5C(O)R^5$ ,  $NHS(O)_2R^5$ ,  $NR^5S(O)_2R^5$ ,  $NHC(O)OR^5$ ,  $NR^5C(O)OR^5$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^5$ ,  $NHC(O)N(R^5)_2$ ,  $NR^5C(O)NHR^5$ ,  $NR^5C(O)N(R^5)_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^5$ ,  $C(O)N(R^5)_2$ ,  $C(O)NHOH$ ,  $C(O)NHOR^5$ ,  $C(O)NHSO_2R^5$ ,  $C(O)NR^5SO_2R^5$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^5$ ,  $SO_2N(R^5)_2$ ,  $CO(O)H$ ,  $C(O)H$ ,  $OH$ ,  $CN$ ,  $N_3$ ,  $NO_2$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  e  $I$ . En otra realización de la Fórmula (II) o es 1, 2 o 3; y  $R^x$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en  $R^5$ ,  $CO(O)R^5$ ,  $CO(O)H$ ,  $CN$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  e  $I$ . En otra realización de la Fórmula (II) o es 1 o 2;  $R^x$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en  $R^5$ ,  $CO(O)R^5$ ,  $CO(O)H$ ,  $CN$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  e  $I$ ; y  $R^5$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , arilo y cicloalquilo. En otra realización de la Fórmula (II) o es 1 o 2;  $R^x$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en  $R^5$ ,  $CN$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  e  $I$ ; y  $R^5$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-2}$  y haloalquilo  $C_1$ . En otra realización de la Fórmula (II) o es 1 o 2;  $R^x$  es  $R^5$  o  $CN$ ; y  $R^5$  es  $CH_3$ . En otra realización de la Fórmula (II) o es 1; y  $R^x$  es  $CN$ .

En una realización de la Fórmula (II),  $X$  es heteroarilo; en donde el heteroarilo representado por  $X$  está opcionalmente sustituido con uno o dos  $R^4$ ;

25  $R^x$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en  $R^5$ ,  $CO(O)R^5$ ,  $CO(O)H$ ,  $CN$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  e  $I$ ;

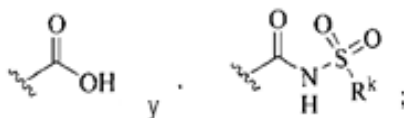
$L^1$  se selecciona a partir del grupo que consiste en  $(CR^6R^7)_q$ ,  $(CR^6R^7)_s-C(O)-(CR^6R^7)_r$  y  $(CR^6R^7)_s-S(O)_2-(CR^6R^7)_i$ ; e

30  $Y^2$  se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{3-11}$  de cadena ramificada, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalquenilo  $C_{4-7}$ , fenilo y heterociclilo  $C_{3-7}$ ; en donde el cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalquenilo  $C_{4-7}$ , fenilo y heterociclilo  $C_{3-7}$  están opcionalmente fusionados con un anillo de benceno; en donde  $Y^2$  está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en  $R^8$ ,  $OR^8$ ,  $SO_2R^8$ ,  $CO(O)R^8$ ,  $NHR^8$ ,  $N(R^8)_2$ ,  $C(O)H$ ,  $OH$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  e  $I$ ; o

$L^1$  es un enlace; e

35  $Y^2$  se selecciona a partir del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo y heterociclilo  $C_{3-7}$ ; en donde el cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo y heterociclilo  $C_{3-7}$  representados por  $Y^2$  están opcionalmente fusionados con un anillo de benceno; en donde cada  $Y^2$  y cada anillo fusionado con  $Y^2$  están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste en  $R^8$  y  $C(O)NHR^8$ ;

$Z^1$  se selecciona a partir del grupo que consiste en



40  $R^2$ , en cada aparición, es independientemente alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^4$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en  $OR^{12}$  y halógeno;

$R^5$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , arilo y cicloalquilo;

$R^{6A}$  se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$ ;

45  $R^6$  y  $R^7$ , en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno,  $R^{15}$  y  $CO(O)R^{15}$ ;

50  $R^8$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , arilo, heterociclilo y cicloalquilo; en donde el alquilo  $C_{1-6}$  y alquinilo  $C_{2-6}$  de  $R^8$  están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en  $R^{16}$ ,  $OR^{16}$ ,  $SO_2R^{16}$ ,  $C(O)R^{16}$ ,  $N(R^{16})_2$ ,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  e  $I$ ; en donde el arilo y heterociclilo de  $R^8$  están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  e  $I$ ;

R<sup>k</sup>, en cada aparición, es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, en cada aparición, son cada uno independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>;

5 R<sup>15</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub> y arilo; en donde el alquilo C<sub>1-4</sub> de R<sup>15</sup> está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-4</sub> y heterocicloalquilo;

R<sup>16</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo;

q es 1, 2 o 3;

s es 0;

10 r es 0 o 1;

m es 0;

n es 0 o 1;

o es 0, 1, 2 o 3; y

p es 0.

15 Un compuesto que tiene la Fórmula (II) se puede seleccionar a partir del grupo que consiste en

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-bencil-5-(etoxicarbonil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-5-carboxi-2-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico;

20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}piridin-2-carboxílico;

25 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-benzoil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-5-ciano-2-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico;

30 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-ciano-1-(ciclohexilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-2-metil-1-[[1-(piperidin-1-il)ciclohexil]metil]-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico;

35 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-2-metil-1-[[1-(morfolin-4-il)ciclohexil]metil]-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico;

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-[5-ciano-1-(ciclohexilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]-6-[(metilsulfonil)carbamoil]piridin-2-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida;

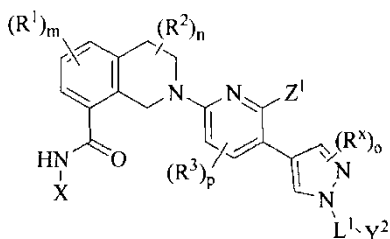
40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-1-[[1-(2-metoxietoxi)cicloheptil]metil]-2-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-1-[[1-(dimetilamino)ciclohexil]metil]-2-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico;

45 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)piridin-2-carboxílico; y sales, metabolitos, profármacos, sales de metabolitos y sales de profármacos de

los mismos terapéuticamente aceptables.

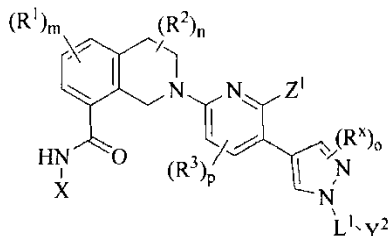
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos incluidos dentro de la Fórmula (III)



(III)

5 y sales, metabolitos, profármacos, sales de metabolitos y sales de profármacos de los mismos terapéuticamente aceptables, en donde X, L<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Z<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m, n y p son como se describen en la presente memoria para la Fórmula (I); R<sup>x</sup> es como se describe en el presente documento para los sustituyentes en Y<sup>1</sup> y o es 0, 1 o 2.

Una realización de esta invención se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores de proteínas Bcl-xL antiapoptóticas, en donde los compuestos se incluyen dentro de Fórmula (III)



Fórmula (III),

en donde

X es heteroarilo; en donde el heteroarilo representado por X está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R<sup>4</sup>;

15 R<sup>x</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en R<sup>5</sup>, OR<sup>5</sup>, SR<sup>5</sup>, S(O)R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C(O)R<sup>5</sup>, CO(O)R<sup>5</sup>, OC(O)R<sup>5</sup>, OC(O)OR<sup>5</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>5</sup>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>5</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NHC(O)OR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, NRC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NHR<sup>5</sup>, NHC(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>C(O)NHR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>5</sup>, C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHOH, C(O)NHOR<sup>5</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C(O)NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br e I;

20 L<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-O-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-C(O)-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-S-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>6A</sup>C(O)-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-C(O)NR<sup>6A</sup>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>6A</sup>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6A</sup>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub> y (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>6AS</sup>(O)<sub>2</sub>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, e

25 Y<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>3-11</sub> de cadena ramificada, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub>; en donde el cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub> están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados a partir del grupo que consiste en cicloalcano C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, benceno, heteroareno C<sub>5-6</sub>, heterocicloalcano C<sub>3-8</sub> y heterocicloalqueno C<sub>3-8</sub>; en donde Y<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en R<sup>8</sup>, OR<sup>8</sup>, SR<sup>8</sup>, S(O)R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, CO(O)R<sup>8</sup>, OC(O)R<sup>8</sup>, OS(O)OR<sup>8</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>8</sup>, N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>8</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NHC(O)OR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)OR<sup>8</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NHR<sup>8</sup>, NHC(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>8</sup>C(O)NHR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>8</sup>, C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHOH, C(O)NHOR<sup>8</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br e I; o

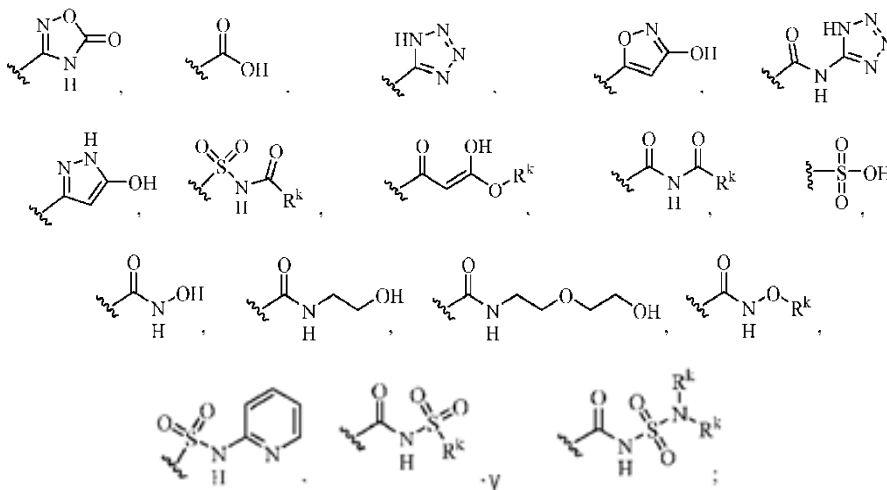
L<sup>1</sup> es un enlace; e

35 Y<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub>; en donde el cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub> representados por Y<sup>2</sup> están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados a partir del grupo que consiste en cicloalcano C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, benceno, heteroareno C<sub>5-6</sub>, heterocicloalcano C<sub>3-8</sub> y heterocicloalqueno C<sub>3-8</sub>; en donde cada Y<sup>2</sup> y cada anillo fusionado con Y<sup>2</sup> están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes

5 seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en  $R^8$ ,  $OR^8$ ,  $SR^8$ ,  $S(O)R^8$ ,  $SO_2R^8$ ,  $C(O)R^8$ ,  $CO(O)R^8$ ,  $OC(O)R^8$ ,  $OC(O)OR^8$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^8$ ,  $N(R^8)_2$ ,  $NHC(O)R^8$ ,  $NR^8C(O)R^8$ ,  $NHS(O)_2R^8$ ,  $NR^8S(O)_2R^8$ ,  $NHC(O)OR^8$ ,  $NR^8C(O)OR^8$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^8$ ,  $NHC(O)N(R^8)_2$ ,  $NR^8C(O)NHR^8$ ,  $NR^8C(O)N(R^8)_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^8$ ,  $C(O)N(R^8)_2$ ,  $C(O)NHOH$ ,  $C(O)NHOR^8$ ,  $C(O)NHSO_2R^8$ ,  $C(O)NR^8SO_2R^8$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^8$ ,  $SO_2N(R^8)_2$ ,  $CO(O)H$ ,  $C(O)H$ ,  $OH$ ,  $CN$ ,  $N_3$ ,  $NO_2$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  e  $I$ ;

$Z^1$  se selecciona a partir del grupo que consiste en  $C(O)OR^9$ ,  $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $C(O)R^{11}$ ,  $NR^{10}C(O)R^{11}$ ,  $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $OC(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $NR^{10}C(O)OR^9$ ,  $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$ ,  $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$ ,  $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$ ,  $S(O)_2R^9$ ,  $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ ,  $N(R^{10})S(O)_2R^{11}$ ,  $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$ ,  $C(=S)NR^{10}R^{11}$ ,  $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$ , halógeno,  $NO_2$  y  $CN$ ; o

10  $Z^1$  se selecciona a partir del grupo que consiste en



15  $R^1$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^2$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en deuterio, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

20 dos  $R^2$  que están fijados al mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman opcionalmente un anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, cicloalquilo y cicloalqueno;

$R^3$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$

25  $R^4$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en  $NR^{12}R^{13}$ ,  $OR^{12}$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ , halógeno,  $C(O)OR^{12}$ ,  $C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $NR^{12}C(O)R^{13}$ ,  $NR^{12}S(O)_2R^{14}$ ,  $NR^{12}S(O)R^{14}$ ,  $S(O)_2R^{14}$  y  $R^{14}$ ;

$R^5$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , arilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno;

30  $R^{6A}$  se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

35  $R^6$  y  $R^7$ , en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno,  $R^{15}$ ,  $OR^{15}$ ,  $SR^{15}$ ,  $S(O)R^{15}$ ,  $SO_2R^{15}$ ,  $C(O)R^{15}$ ,  $CO(O)R^{15}$ ,  $OC(O)R^{15}$ ,  $OC(O)OR^{15}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{15}$ ,  $N(R^{15})_2$ ,  $NHC(O)R^{15}$ ,  $NR^{15}C(O)R^{15}$ ,  $NHS(O)_2R^{15}$ ,  $NR^{15}S(O)_2R^{15}$ ,  $NHC(O)OR^{15}$ ,  $NR^{15}C(O)OR^{15}$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^{15}$ ,  $NHC(O)N(R^{15})_2$ ,  $NR^{15}C(O)NHR^{15}$ ,  $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^{15}$ ,  $C(O)N(R^{15})_2$ ,  $C(O)NHOH$ ,  $C(O)NHOR^{15}$ ,  $C(O)NHSO_2R^{15}$ ,  $C(O)NR^{15}SO_2R^{15}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^{15}$ ,  $SO_2N(R^{15})_2$ ,  $CO(O)H$ ,  $C(O)H$ ,  $OH$ ,  $CN$ ,  $N_3$ ,  $NO_2$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  e  $I$ ;

40  $R^8$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo, heterociclo, cicloalquilo y cicloalqueno; en donde el alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$  de  $R^8$  están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en  $R^{16}$ ,  $OR^{16}$ ,  $SR^{16}$ ,  $S(O)R^{16}$ ,  $SO_2R^{16}$ ,  $C(O)R^{16}$ ,  $CO(O)R^{16}$ ,  $OC(O)R^{16}$ ,  $OC(O)OR^{16}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{16}$ ,  $N(R^{16})_2$ ,  $NHC(O)R^{16}$ ,  $NR^{16}C(O)R^{16}$ ,  $NHS(O)_2R^{16}$ ,  $NR^{16}S(O)_2R^{16}$ ,  $NHC(O)OR^{16}$ ,  $NR^{16}C(O)OR^{16}$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NHR^{16}$ ,

NHC(O)N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>16</sup>C(O)NHR<sup>16</sup>, NR<sup>16</sup>C(O)N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>16</sup>, C(O)N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHOH, C(O)NHOR<sup>16</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, C(O)NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>16</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br e I; en donde el arilo, heterociclilo, cicloalquilo y cicloalquenilo de R<sup>8</sup> están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)H, (O), OH, CN, NO<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br e I;

R<sup>9</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, fenilo y (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-fenilo; y

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo y (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-fenilo; o

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> o R<sup>10</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el átomo al que está fijado cada uno se combinan para formar un heterociclilo;

R<sup>k</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>; en donde el alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub> de R<sup>k</sup> están opcionalmente sustituidos con arilo, heterociclilo, cicloalquilo o cicloalquenilo;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> fenilo;

R<sup>14</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> o R<sup>12</sup> y R<sup>14</sup>, en cada aparición, junto con el átomo al que está fijado cada uno, se combinan opcionalmente para formar un heterociclilo;

R<sup>15</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, arilo, heterociclilo, cicloalquilo y cicloalquenilo; en donde el alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> e hidroxialquilo C<sub>1-4</sub> de R<sup>15</sup> están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, heteroarilo, cicloalquilo y cicloalquenilo, NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)H, C(O)OH, (O), OH, CN, NO<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br e I;

R<sup>16</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, heteroarilo, cicloalquilo y cicloalquenilo; en donde el alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> e hidroxialquilo C<sub>1-4</sub> de R<sup>16</sup> están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste en OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> y OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>;

q es 1, 2 o 3;

s es 0, 1, 2 o 3;

r es 0, 1, 2 o 3;

en donde la suma de s y r es 0, 1 o 2;

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

o es 0, 1 o 2; y

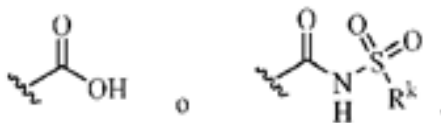
p es 0, 1 o 2.

En una realización de la Fórmula (III), m es 0, 1, 2 o 3; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y p es 0, 1 o 2. En otra realización de la Fórmula (III), n es 0 o 1. En otra realización de la Fórmula (III), n es 0 o 1; y cada R<sup>2</sup> es independientemente deuterio o alquilo C<sub>1-6</sub>. En otra realización de la Fórmula (III), m, n y p son 0.

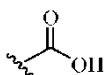
En una realización de la Fórmula (III), X es heteroarilo, el cual está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R<sup>4</sup>. En otra realización de la Fórmula (III), X es heteroarilo, el cual está sin sustituir. En otra realización de la Fórmula (III), X es heteroarilo, el cual está sustituido con un R<sup>4</sup>. En otra realización de la Fórmula (III), X es heteroarilo, el cual está sustituido con dos R<sup>4</sup>. En otra realización de la Fórmula (III), X es heteroarilo, el cual está sustituido con un R<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> es OR<sup>12</sup> o halógeno. En otra realización de la Fórmula (III), X es heteroarilo, el cual está sustituido con dos R<sup>4</sup> y cada R<sup>4</sup> es independientemente OR<sup>12</sup> o halógeno. En otra realización de la Fórmula (III), X es heteroa-



En otra realización de la Fórmula (III), Z<sup>1</sup> es



En otra realización de la Fórmula (II), Z<sup>1</sup> es



- 5 En una realización de la Fórmula (III), L<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-O-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)-C(O)-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-S-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>6A</sup>C(O)-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-C(O)NR<sup>6A</sup>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>6A</sup>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6A</sup>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub> y (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>6A</sup>S(O)<sub>2</sub>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>; e Y<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>3-11</sub> de cadena ramificada, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub>; en donde el cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub> están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados a partir del grupo que consiste en cicloalcano C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, benceno, heteroareno C<sub>5-6</sub>, heterocicloalcano C<sub>3-8</sub> y heterocicloalqueno C<sub>3-8</sub>; en donde Y<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en R<sup>8</sup>, OR<sup>8</sup>, SR<sup>8</sup>, S(O)R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, CO(O)R<sup>8</sup>, OC(O)R<sup>8</sup>, OC(O)OR<sup>8</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>8</sup>, N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>8</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NHC(O)OR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)OR<sup>8</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NHR<sup>8</sup>, NHC(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>8</sup>C(O)NHR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>8</sup>, C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHOH, C(O)NHOR<sup>8</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>R, C(O)NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br e I; o L<sup>1</sup> es un enlace; e Y<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub>; en donde el cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub> representados por Y<sup>2</sup> están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados a partir del grupo que consiste en cicloalcano C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>3-8</sub>, benceno, heteroareno C<sub>5-6</sub>, heterocicloalcano C<sub>3-8</sub> y heterocicloalqueno C<sub>3-8</sub>; en donde cada Y<sup>2</sup> y cada anillo fusionado con Y<sup>2</sup> están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en R<sup>8</sup>, OR<sup>8</sup>, SR<sup>8</sup>, S(O)R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, CO(O)R<sup>8</sup>, OC(O)R<sup>8</sup>, OC(O)OR<sup>8</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>8</sup>, N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>8</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NHC(O)OR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)OR<sup>8</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NHR<sup>8</sup>, NHC(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>8</sup>C(O)NHR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>8</sup>, C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHOH, C(O)NHOR<sup>8</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br e I.

- En otra realización de la Fórmula (III), L<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-O-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-C(O)-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>6A</sup>C(O)-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>6A</sup>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub> y (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-NR<sup>6A</sup>S(O)<sub>2</sub>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>; e Y<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>3-11</sub> de cadena ramificada, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub>; en donde el cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub> están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos de benceno; en donde Y<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en R<sup>8</sup>, OR<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, CO(O)R<sup>8</sup>, NHR<sup>8</sup>, N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, C(O)H, OH, CN, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br e I; o L<sup>1</sup> es un enlace; e Y<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub>; en donde el cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub> representados por Y<sup>2</sup> están opcionalmente fusionados con un anillo de benceno; en donde cada Y<sup>2</sup> y cada anillo fusionado con Y<sup>2</sup> están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste en R<sup>8</sup>, C(O)NHR<sup>8</sup>, F, Cl, Br e I.

- En otra realización de la Fórmula (III), L<sup>1</sup> es (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>q</sub>; e Y<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-7</sub>, fenilo y heterociclilo C<sub>3-7</sub>; en donde R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, en cada aparición, son R<sup>15</sup> o hidrógeno; y q es 1, 2 o 3.

En otra realización de la Fórmula (III), L<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-C(O)-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub> y (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>s</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub>; q es 1, 2 o 3; s es 0; r es 0 o 1; R<sup>6A</sup> se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, en cada aparición, son hidrógeno.

- En una realización de la Fórmula (III) o es 0. En otra realización de la Fórmula (III) o es 2. En otra realización de la Fórmula (III) o es 0, 1 o 2. En otra realización de la Fórmula (III) o es 1 o 2; y R<sup>x</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en R<sup>5</sup>, OR<sup>5</sup>, SR<sup>5</sup>, S(O)R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C(O)R<sup>5</sup>, CO(O)R<sup>5</sup>, OC(O)R<sup>5</sup>, OC(O)OR<sup>5</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>5</sup>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>5</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NHC(O)OR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NHR<sup>5</sup>, NHC(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>C(O)NHR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>5</sup>, C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHOH, C(O)NHOR<sup>5</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C(O)NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br e I. En otra realización de la Fórmula (III) o es 1 o 2; y R<sup>x</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en R<sup>5</sup>, CO(O)R<sup>5</sup>, CO(O)H, CN, F, Cl, Br e I. En otra realización de la Fórmula (III) o es 1 o 2; R<sup>x</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en R<sup>5</sup>, CO(O)R<sup>5</sup>, CO(O)H, CN, F, Cl, Br e I; y R<sup>5</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, arilo y cicloalquilo. En otra rea-

lización de la Fórmula (III), o es 1 o 2;  $R^x$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en  $R^5$ , CN, F, Cl, Br e I; y  $R^5$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-2}$  y haloalquilo  $C_1$ . En otra realización de la Fórmula (III) o es 1 o 2;  $R^x$  es  $R^5$  o CN; y  $R^5$  es  $CH_3$ . En otra realización de la Fórmula (III) o es 1; y  $R^x$  es CN.

- 5 En una realización de la Fórmula (III), X es heteroarilo; en donde el heteroarilo representado por X está opcionalmente sustituido con uno o dos  $R^4$ ;

$R^x$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en  $R^5$ ,  $CO(O)R^5$ ,  $CO(O)H$ , CN, F, Cl, Br e I;

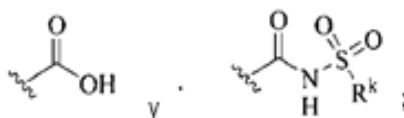
$L^1$  se selecciona a partir del grupo que consiste en  $(CR^6R^7)_q$ ,  $(CR^6R^7)_s-C(O)-(CR^6R^7)_r$  y  $(CR^6R^7)_s-S(O)_2-(CR^6R^7)$ ; e

- 10  $Y^2$  se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{3-11}$  de cadena ramificada, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalqueno  $C_{4-7}$ , fenilo y heterociclilo  $C_{3-7}$ ; en donde el cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalqueno  $C_{4-7}$ , fenilo y heterociclilo  $C_{3-7}$  están opcionalmente fusionados con un anillo de benceno; en donde  $Y^2$  está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en  $R^8$ ,  $OR^8$ ,  $SO_2R^8$ ,  $CO(O)R^8$ ,  $NHR^8$ ,  $N(R^8)_2$ ,  $C(O)H$ , OH, CN,  $NO_2$ , F, Cl, Br e I; o

- 15  $L^1$  es un enlace; e

$Y^2$  se selecciona a partir del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo y heterociclilo  $C_{3-7}$ ; en donde el cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo y heterociclilo  $C_{3-7}$  representados por  $Y^2$  están opcionalmente fusionados con un anillo de benceno; en donde cada  $Y^2$  y cada anillo fusionado con  $Y^2$  están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste en  $R^8$  y  $C(O)NHR^8$ ;

- 20  $Z^1$  se selecciona a partir del grupo que consiste en



$R^2$ , en cada aparición, es independientemente alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^4$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en  $OR^{12}$  y halógeno;

- 25  $R^5$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , arilo y cicloalquilo;

$R^{6A}$  se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^6$  y  $R^7$ , en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno,  $R^{15}$  y  $CO(O)R^{15}$ ;

- 30  $R^8$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , arilo, heterociclilo y cicloalquilo; en donde el alquilo  $C_{1-6}$  y alquinilo  $C_{2-6}$  de  $R^8$  están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en  $R^{16}$ ,  $OR^{16}$ ,  $SO_2R^{16}$ ,  $C(O)R^{16}$ ,  $N(R^{16})_2$ , OH, F, Cl, Br e I; en donde el arilo y heterociclilo de  $R^8$  están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , F, Cl, Br e I;

$R^k$ , en cada aparición, es independientemente alquilo  $C_{1-6}$ ;

- 35  $R^{12}$  y  $R^{13}$ , en cada aparición, son cada uno independientemente alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^{15}$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$  y arilo; en donde el alquilo  $C_{1-4}$  de  $R^{15}$  está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste en alcoxi  $C_{1-4}$  y heterocicloalquilo;

- 40  $R^{16}$ , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ , arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo;

q es 1, 2 o 3;

s es 0;

r es 0 o 1;

m es 0;



n es 0 o 1;

o es 0, 1 o 2; y

p es 0.

Los compuestos que tienen la Fórmula (III) se pueden seleccionar a partir del grupo que consiste en

- 5 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(4-hidroxibencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 15 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-{8-[(5,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}piridin-2-carboxílico;
- 20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(4-fluorofenil)etil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-{8-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}piridin-2-carboxílico;
- 25 ácido 3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-{8-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 30 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-metilbencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(4-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 35 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[3-(benciloxi)bencil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-hidroxibencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 45 ácido 3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-{8-[(7-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(H)-il}piridin-2-carboxílico;

- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 5 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-3-ciano-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(naftalen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 15 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-bencil-3-(hidroximetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[2-(benciloxi)bencil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-[[6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-bencil-3-(etoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 25 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(dimetilamino)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-3-carboxi-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 30 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-hidroxibencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-feniletil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 35 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-fluorobencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 45 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(4-fluoro-3-nitrobencil)-1H-

- pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[2-(morfolin-4-il)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 5 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(piridin-4-ilmetoxi)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- 10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 15 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,3-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,5-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,6-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 25 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(bifenil-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 30 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-ciclohexiletíl)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- 35 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(bifenil-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclopentilmetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-formilbencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 45 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1-fenilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{3-[(dimetilamino)metil]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(metilsulfonil)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 5 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3,5-di-terc-butilbencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(morfolin-4-ilsulfonil)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- 10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(trifluorometil)ciclohexil]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(difenilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 15 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[2-(morfolin-4-il)bencil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[3-(morfolin-4-il)-1-fenilpropil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-{2-[2-(morfolin-4-il)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(dimetilamino)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- 25 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-{2-[3-(morfolin-4-il)propoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-metil-1-[[1-(metilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico};
- 30 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-5-etil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1R,2R,5R)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 35 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metilpropil)ciclohexil]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietil)ciclohexil]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[2-(2-metoxietoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietil)ciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 45 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[[1R,2R,4R)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[[3,3-dimetilciclohexil]metil]-

- 1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-metoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 5 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(4-metoxi-1-fenilbutil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-ciclohexil-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(3-metoxipropil)ciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxil]encil}-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 15 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-metil-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)encil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)encil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietoxi)ciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietil)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 25 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3,3-dimetil-1-(morfolin-4-il)ciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietil)-3,3-dimetilciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 30 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(3-metoxipropil)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-(1-[[1-(2-metoxietil)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[[metilsulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida;
- 35 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1R,2R,3R,5S)-2-(2-metoxietil)-6,6-dimetilbiclo[3.1.1]hept-3-il]metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietoxi)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[1-ciclohexil-3-(morfolin-4-il)propil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-{{1-[3-(morfolin-4-il)propoxil]cicloheptil}metil}-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 45 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[[1-(metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-[[1-(morfolin-4-il)ciclohexil]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(5-{1-[(1-metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-[(metilsulfonil)carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida;
- 5 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-metil-1-[(1-metilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1-metoxiciclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- 10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({1-[2-(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)etoxilciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2,3-dimetoxipropoxi)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 15 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-({1-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi]ciclohexil]metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2,3-dihidroxipropoxi)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({3,3-dimetil-1-[2-(metilsulfonil)etoxi]ciclohexil]metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietoxi)-3,3-dimetilciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 25 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(1-ciclohexil-3-metoxipropil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({3,3-dimetil-1-[2-(metilamino)etoxi]ciclohexil]metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 30 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-[(2,6,6-trimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; y sales, metabolitos, profármacos, sales de metabolitos y sales de profármacos de los mismos terapéuticamente aceptables.

*Composiciones farmacéuticas, terapias de combinación, métodos de tratamiento y administración*

35 Otra realización comprende composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la invención y un excipiente. Todavía otra realización comprende un compuesto de acuerdo con la invención para uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero que comprende administrar al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Otra realización más comprende un compuesto de acuerdo con la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune en un mamífero que comprende administrar al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con la invención.

40 Otra realización más se refiere a composiciones para su uso en el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresan proteínas Bcl-xL antiapoptóticas, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la invención. También se describe en el presente documento el uso para el tratamiento de una enfermedad en un paciente durante la cual se expresan proteínas Bcl-xL antiapoptóticas, comprendiendo dicho uso administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención.

50 Otra realización más se refiere a composiciones para uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides con origen en los linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo, comprendiendo

dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz cantidad del compuesto de acuerdo con la invención.

5 Aún otra realización se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides con origen en los linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo en un paciente. Aún otra realización se refiere a composiciones para uso en el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresan proteínas Bcl-xL antiapoptóticas, comprendiendo dichas composiciones un  
10 excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

Otra realización más se refiere a composiciones para uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de  
15 esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides con origen en los linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

20 Ciertos compuestos precursores que pueden ser metabolizados *in vitro* o *in vivo* para formar compuestos que tienen la Fórmula (I) también pueden tener utilidad para el tratamiento de enfermedades asociadas con la expresión de proteínas Bcl-xL antiapoptóticas.

Los compuestos que tienen la Fórmula (I) pueden existir en forma de sales de adición de ácido, sales de adición de base o iones híbridos. Las sales de los compuestos se preparan durante el aislamiento o después de la purificación  
25 de los compuestos. Las sales de adición de ácido de los compuestos son las que se obtienen a partir de la reacción de los compuestos con un ácido. Por ejemplo, se contempla que las sales acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, lactobionato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacético, trifluoroacético, paratoluenosulfonato y undecanoato de los compuestos están incluidas en esta invención. Las sales de adición de base de los compuestos son las que se obtienen a partir de la reacción de los compuestos con el hidróxido, carbonato o bicarbonato de cationes tales como litio, sodio, potasio, calcio y magnesio.

Los compuestos que tienen la Fórmula (I) se pueden administrar, por ejemplo, por vía bucal, oftálmica, oral, osmótica,  
35 parenteral (intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, intravenosa, subcutánea), rectal, tópica, transdérmica o vaginal.

Las cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos que tienen la Fórmula (I) dependen del receptor del tratamiento, del trastorno que se vaya a tratar y de la gravedad del mismo, la composición que contiene el compuesto, el tiempo de administración, la vía de administración, la duración del tratamiento, la potencia del compuesto, su tasa de aclaramiento y de si se administra o no otro fármaco de forma simultánea. La cantidad de un compuesto de esta invención que tiene la Fórmula (I) que se utiliza para preparar una composición que se va a administrar diariamente a un paciente en una sola dosis o en dosis divididas, es de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis individuales contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

45 Los compuestos que tienen la Fórmula (I) se pueden administrar con o sin un excipiente. Los excipientes incluyen, por ejemplo, materiales encapsulantes o aditivos, tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes disgregantes, emulsionantes, expansores, cargas, agentes aromatizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propelentes, agentes de liberación, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes humectantes y mezclas de los mismos.

Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula (I) que se va a administrar por vía oral en forma de dosificación sólida, incluyen, por ejemplo, agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, crospovidona, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laureato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, hidroxipropilmetilcelulosa, isopropanol, salmuera isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de cacahuete, sales de fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa sódica, sales de fosfato de sodio, lauril sulfato de sodio, sorbitol sódico, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, tensioactivos, talco, tragacanto, alcohol tetrahidrofurfurílico, trigli-

céridos, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta invención que tiene la Fórmula (I) que se van a administrar oftálmicamente o por vía oral en formas de dosificación líquidas incluyen, por ejemplo, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceite de germen, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta invención que tiene la Fórmula (I) que se van a administrar osmóticamente incluyen, por ejemplo, hidrocarburos clorofluorados, etanol, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta invención que tiene la Fórmula (I) que se van a administrar por vía parenteral incluyen, por ejemplo, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, solución U.S.P o isotónica de cloruro sódico, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta invención que tiene la Fórmula (I) que se van a administrar por vía rectal o vaginal incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, cera y mezclas de los mismos.

Se espera que los compuestos que tienen la Fórmula (I) sean útiles cuando se utilizan con agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimetabólicos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de la aurora cinasa, otros inhibidores de promotores de la apoptosis (por ejemplo, Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), activadores de la vía del receptor de muerte, inhibidores de la cinasa Ber-Abl, anticuerpos BiTE (Captador Bi-Específico de linfocitos T), conjugados de fármaco y anticuerpo, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de cinasas dependientes de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, DVDs, inhibidores del receptor homólogo del oncogén de la leucemia viral (ErbB2), inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, agentes inmunológicos, inhibidores de inhibidores de proteínas de la apoptosis (IAPs), antibióticos intercalantes, inhibidores de cinasa, inhibidores de cinesina, inhibidores de Jak2, inhibidores de la diana de mamíferos de rapamicina, microARNs, inhibidores de cinasas activadas por mitógenos reguladas por señales extracelulares, proteínas de unión multivalentes, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores de poli ADP (adenosina difosfato)-ribosa polimerasa (PARP), agentes quimioterapéuticos de platino, inhibidores de la cinasa tipo polo (Plk), inhibidores de fosfoinositido-3 cinasa (PI3K), inhibidores del proteosoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de tirosinas cinasas de receptores, alcaloides vegetales retinoides/deltoides, ácidos ribonucleicos inhibidores pequeños (ARNip), inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de ubicuitina ligasa y similares, y combinados con uno o varios de estos agentes.

Los anticuerpos BiTE son anticuerpos biespecíficos que dirigen linfocitos T para atacar a las células cancerosas uniéndose al mismo tiempo a las dos células. El linfocito T ataca después a la célula cancerosa diana. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y similares. Sin estar limitados por la teoría, uno de los mecanismos por los cuales los linfocitos T provocan la apoptosis de la célula cancerosa diana es mediante una exocitosis de los componentes de gránulos citolíticos, que incluyen la perforina y la granzima B.

Los ARNip son moléculas que tienen bases de ARN endógeno o nucleótidos modificados químicamente. Las modificaciones no inhiben la actividad celular, sino más bien imparten mayor estabilidad y/o aumento de la potencia celular. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen grupos fosforotioato, 2'-desoxinucleótidos, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH<sub>3</sub>, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietil-ribonucleótidos, combinaciones de los mismos y similares. El ARNip puede tener diferentes longitudes (p. ej., 10-200 pb) y estructuras (p. ej., horquillas, hebras sencillas/dobles, engrosamientos, muescas/huecos, emparejamientos erróneos) y se procesan en las células para proporcionar un silenciamiento génico activo. Un ARNip de doble hebra (ARNdh) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada hebra (extremos romos) o extremos asimétricos (protuberantes). La protuberancia de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la hebra efectora y/o la antisentido, así como estar presente en los extremos 5' y/o 3' de una hebra dada. Por ejemplo, se ha mostrado que los ARNip dirigidos a Mcl-1 mejoran la actividad de ABT-263, (es decir, N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida) o ABT-737 (es decir, N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida) en múltiples líneas de células tumorales (Tse et al., Cancer Research 2008, 68(9), 3421 y sus referencias).

Las proteínas de unión multivalente son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Las proteínas de unión multivalente se modifican genéticamente para tener tres o más sitios de unión a antígeno y generalmente no son anticuerpos de origen natural. La expresión "proteína de unión multiespecífica" significa una proteína de unión capaz de unirse a dos o más dianas relacionadas o no relacionadas. Las proteínas de unión de dominio variable dual (DVD) son proteínas de unión tetravalente o multivalente que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Tales DVDs pueden ser monoespecíficas (es decir, capaces de unirse a un antígeno) o multiespecíficas (es decir, capaces de unirse a dos o más antígenos). Las proteínas de unión de DVD que comprenden dos polipéptidos de DVD de cadena pesada y dos polipéptidos de DVD de cadena ligera, se conocen como Igs de DVD. Cada mitad de una Ig de DVD comprende un polipéptido de DVD de cadena pesada, un polipéptido de DVD de cadena ligera y dos sitios de unión a antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de cadena pesada y



un dominio variable de cadena ligera con un total de 6 CDRs que participan en la unión al antígeno por cada sitio de unión a antígeno.

5 Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apazicuona, bendamustina, brostalicina, busulfán, carbocuna, carmustina (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINE® (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepa, TREANDA® (bendamustina), treosulfano, rofosfamida y similares.

10 Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores de la tirosina cinasa del receptor específico de endotelio (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor del factor de crecimiento insulínico-2 (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteínasa de matriz 2 (MMP-2), inhibidores de la metaloproteínasa de matriz 9 (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento obtenido a partir de plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina, inhibidores de la tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y similares.

15 Los antimetabolitos incluyen ALIMTA® (pemetrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, arabinósido de citosina, decitabina, deferoxamina, doxilfluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazolo-4-carboxamida), encitabina, etnilcitidina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o combinado con leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxurea, ALKERAN® (melfalán), mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.

Los agentes antivirales incluyen ritonavir, hidroxiclороquina y similares.

Los inhibidores de la Aurora cinasa incluyen ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, inhibidores de cinasa específicos de Aurora A, inhibidores de cinasa específicos de Aurora B e inhibidores de cinasa de pan-Aurora y similares.

25 Los inhibidores de la proteína Bcl-2 incluyen AT-101 ((-)-gospipol), GENASENSE® (G3139 u oblimersen (oligonucleótido antisentido dirigido a Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclax) y similares.

30 Los inhibidores de la cinasa Bcr-Abl incluyen DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) y similares.

Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709 y similares.

35 Los inhibidores de COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX® (celecoxib), COX-189 (luniracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil-1H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) y similares.

Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFR, vacuna de EGF, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib u OSI-774), TP-38, proteína de fusión de EGFR, TYKERB® (lapatinib) y similares.

40 Los inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna de HER2), APC-8024 (vacuna de HER-2), anticuerpo biespecífico anti-HER/2neu, B7.her2IgG3, anticuerpos trifuncionales biespecíficos para AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.

45 Los inhibidores de la histona desacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.

Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamici-na, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB® (anticuerpo recombinante humano contra HSP-90), NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.

50 Los inhibidores de inhibidores de proteínas de la apoptosis incluyen HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 y similares.

Los productos conjugados de fármacos de anticuerpos incluyen anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 y similares

Los activadores de la vía del receptor de muerte incluyen TRAIL, anticuerpos u otros agentes que se dirigen a recep-

tores TRAIL o de muerte (p. ej., DR4 y DR5), tales como Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y trastuzumab.

Los inhibidores de quinesina incluyen inhibidores de Eg5 tales como AZD4877, ARRY-520; inhibidores de CENPE tales como GSK923295A y similares.

- 5 Los inhibidores de JAK-2 incluyen CEP-701 (lesaurtinib), XL019 e INCB018424 y similares.

Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 y similares.

Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores competitivos de ATP TORC1/TORC2, incluyendo PI-103, PP242, PP30, Torin 1 y similares.

- 10 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (cetoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENE® (piroxicam), crema de ibuprofeno, ALEVE® (naproxeno) y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenaco), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindaco), TOLECTIN® (tolmetina), LODINE® (etodolaco), TORADOL® (ceterolaco), DAYPRO® (oxaprozina) y similares.

Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.

- 15 Los agentes quimioterapéuticos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino) eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN® (carboplatino), satraplatino, picoplatino y similares.

Los inhibidores de la cinasa de tipo polo incluyen BI-2536 y similares.

Los inhibidores de fosfoinositido-3-cinasa (PI3K) incluyen wortmanina, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 y similares.

- 20 Los análogos de trombospondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.

Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) y Chiron, (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), VEGF trap, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474) y similares.

- 25 Los antibióticos incluyen antibióticos intercalantes aclarrubicina, actinomomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorrubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorubicina liposomal), elsamitrucina, epirubicina, glarubicina, ZAVEDOS® (idarrubicina), mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplomomicina, pirarubicina, rebecamicina, estimalámnero, estreptozocina, VALSTAR® (valubicina), zinostatina y similares.

- 30 Los inhibidores de topoisomerasa incluyen aclarrubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecán, BN-80915, CAMPTOSAR® (clorhidrato de irinotecán), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxina), diflomotecán, edotecarina, ELLENCE® o PHARMORUBICIN® (epirubicina), etopósido, exatecano, 10-hidroxycamptotecina, gimatecán, lurtotecano, mitoxantrona, oratecina, pirarubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, SN-38, taflopósido, topotecano y similares.

- 35 Los anticuerpos incluyen AVASTIN® (bevacizumab), anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), anticuerpos específicos de IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab, anticuerpos de CD20 tipos I y II, y similares.

- 40 Las terapias hormonales incluyen ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetorelix), degarelix, deslorelina, DESOPAN® (trilostano), dexametasona, DROGENIL® (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), AFEMA™ (fadrozol), FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA® (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL® (doxercalciferol), RENAGEL® (carbonato de sevelámnero), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrato de tamoxifeno), PLENAXIS™ (abarélix), prednisona, PROPECIA® (finasterida), rilostano, SUPREFACT® (busserelina), TRELSTAR® (hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)), VAN-TAS® (implante de histreliina), VETORYL® (trilostano o modrastano), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) y similares.

Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinida, PANRETIN® (aliretinoína), ATRAGEN® (tretinoína liposomal), TARGRETIN® (bexaroteno), LGD-1550 y similares.

- 50 Los inhibidores de PARP incluyen ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y similares.

Los alcaloides vegetales incluyen, pero no se limitan a, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

Los inhibidores del proteosoma incluyen VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.

5 Los ejemplos de agentes inmunológicos incluyen interferones y otros agentes que aumentan la inmunidad. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE® (Interferón gamma-1b) o interferón gamma-nl, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE®, (IFN- $\alpha$ ), BAM-002 (glutatió oxidado), BEROMUN® (tasonermina), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno 4 de linfocitos citotóxicos), decarbazina, denileucina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinano, interferón alfa leucocitario, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna contra el melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pentumomab (Y- $\mu$ HMF1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilano, teceleucina, THERACYS® (Bacilo de Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (agente inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (sustancia específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (Tetracloro-decaóxido (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleucina), ZADAXIN® (timalfasina), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (ibrutumomab tiuxetán 90Y) y similares.

15 Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de organismos vivos o las respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de células de tejido para dirigirlos para que tengan actividad antitumoral e incluyen creстина, lentinano, sizofirano, picibanilo PF-3512676 (CpG 8954), ubenimex y similares.

20 Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (ara C o Arabinósido C), arabinósido de citosina, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (triacetiluridina troxacitabina) y similares.

Los análogos de purina incluyen LANVIS® (tioguanina) y PURI-NETHOL® (mercaptopurina).

Los agentes antimetabólicos incluyen batubulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881 (larotaxel), vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) y similares.

25 Los inhibidores de la ubiquitina ligasa incluyen inhibidores de MDM2, tales como nutlinas, inhibidores de NEDD8 tales como MLN4924 y similares.

Los compuestos de esta invención también se pueden usar como radiosensibilizadores que aumentan la eficacia de la radioterapia. Ejemplos de radioterapia incluyen radioterapia externa, teleterapia, braquiterapia y radioterapia de fuente sellada, no sellada y similares.

30 Adicionalmente, los compuestos que tienen la Fórmula (I) se pueden combinar con otros agentes quimioterapéuticos tales como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesil transferasa), ADVEXIN® (vacuna de Ad5CMV-p53), ALATOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli I:poli C12U, un ARN sintético), AP-TOSYN® (exisulinda), AREDIA® (ácido pamidróico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-dionandrosta-1,4-dieno), AVAGE® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combrestatina) BEC2 (mitumomab), caquectina o caquequina (factor de necrosis tumoral), canvaxina (vacuna), CEAVAC® (vacuna contra el cáncer), CELEUK® (celmoleucina), CEPLENE® (diclorhidrato de histamina), CERVARIX® (vacuna contra el virus del papiloma humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorrubicina); O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CYPAT™ (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB(389)EGF (dominios catalíticos y de translocación de la toxina de la difteria fusionados mediante un enlazador de His-Ala al factor de crecimiento epidérmico humano) o TransMID-107R™ (toxinas diftéricas), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de escualamina), DIMERICINE® (loción liposómica T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecano), enzastaurina, EP0906 (epitilona B), GARDASIL® (vacuna recombinante para el virus del papiloma humano tetravalente (tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacuna conjugada con gangliósido), GVAX® (vacuna contra el cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredicina besudotox), exotoxina de pseudomonas-IL-13, interferón- $\alpha$ , interferón- $\gamma$ , JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), lonafamib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (glucuronato de trimetrexato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE® (tratamiento de vacuna contra el melanoma), ONCOVAX® (vacuna de IL-2), ORATHECIN™ (rubitecán), OSIDEM® (fármaco celular basado en anticuerpos), OVAREX® MAb (anticuerpo monoclonal murino), paclitaxel, PANDIMEX™ (saponinas de aglicona procedentes de ginseng que comprenden 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacuna contra el cáncer en fase de investigación), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotida), SORIATANE® (acitretina), estaurosporina (Streptomyces staurospo-res), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), thymitaq diclorhidrato de (2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridil)quinazolona), TNFERADE™ (adenovector: vehículo de ADN que contiene el gen del factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentano), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (trióxido de arsénico), VIRULIZIN®, ucraína (obtenido a partir de alcaloides de la planta celidonia

mayor), vitaxina (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN® (motexafina gadolinio), XINLAY™ (atrasentano), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), ZOMETA® (ácido zolendrónico), zorrubicina y similares.

#### Datos

- 5 La determinación de la utilidad de los compuestos que tienen la Fórmula (I) como aglutinantes e inhibidores de proteínas Bcl-xL antiapoptóticas se realizó utilizando el Análisis de Transferencia de Energía por Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo (TR-FRET). El anticuerpo Tb-anti-GST se adquirió en Invitrogen (n° de catálogo PV4216).

#### Síntesis de sondas

- 10 Se utilizaron todos los reactivos tal como se obtuvieron del proveedor a menos que se especifique lo contrario. Los reactivos de síntesis de péptidos incluyendo diisopropiletilamina (DIEA), diclorometano (DCM), N-metilpirrolidona (NMP), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), N-hidroxibenzotriazol (HOBt) y piperidina se obtuvieron de Applied Biosystems, Inc. (ABI), Foster City, CA o American Bioanalytical, Natick, MA. Los cartuchos de aminoácidos de 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc) precargados (Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH) se obtuvieron de ABI o Anaspec, San Jose, CA. La resina para la síntesis de péptidos (resina Fmoc-amida de Rink MBHA) y Fmoc-Lys(Mtt)-OH se obtuvieron de Novabiochem, San Diego, CA. El succinimidil éster de 6-carboxifluoresceína (6-FAM-NHS) de un solo isómero se obtuvo de Anaspec. El ácido trifluoroacético (TFA) se obtuvo de Oakwood Products, West Columbia, Carolina del Sur. El tioanisol, el fenol, el triisopropilsilano (TIS), el 3,6-dioxa-1,8-octanoditiol (DOTD) y el isopropanol se obtuvieron de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI. Los espectros de masas de desorción/ionización por láser asistida por matriz (MALDI-MS) se registraron en un Applied Biosystems Voyager DE-PRO MS). Los espectros de masas de electrospray (ESI-MS) se registraron en Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San Jose, CA) en el modo de iones positivos y negativos.

#### Procedimiento general para la síntesis de péptidos en fase sólida (SPPS)

- Los péptidos se sintetizaron con, a lo sumo, resina Wang precargada 250 µmol/recipiente en un sintetizador de péptidos ABI 433A, utilizando ciclos de acoplamiento FastMoc™ a escala de 250 µmol. Se utilizaron cartuchos precargados que contenían Fmoc-aminoácidos convencionales 1 mmol, a excepción de la posición de fijación del fluoróforo, en la que se colocó en el cartucho Fmoc-Lys(Mtt)-OH 1 mmol, con control de la retroalimentación mediante conductividad. La acetilación N-terminal se llevó a cabo mediante el uso de ácido acético 1 mmol en un cartucho en condiciones de acoplamiento convencionales.

#### Eliminación de 4-metiltrilito (Mtt) de la lisina

- 35 La resina del sintetizador se lavó tres veces con DCM y se mantuvo húmeda. Se hicieron circular 150 mL de diclorometano:triisopropilsilano:ácido trifluoroacético 95:4:1 a través del lecho de resina durante 30 minutos. La mezcla viró a color amarillo oscuro y a continuación se decoloró a color amarillo pálido. Se hicieron circular 100 mL de DMF a través del lecho a lo largo de 15 minutos. Después, la resina se lavó después tres veces con DMF y se filtró. Las pruebas de la ninhidrina mostraron una fuerte señal para la amina primaria.

#### Marcado de la resina con 6-carboxifluoresceína-NHS (6-FAM-NHS)

- 40 La resina se trató con 2 equivalentes de 6-FAM-NHS en DIEA/DMF al 1% y se agitó o se sacudió a temperatura ambiente durante una noche. Cuando se completó, la resina se drenó, se lavó tres veces con DMF, tres veces con (1 × DCM y 1 × metanol) y se secó para proporcionar una resina de color naranja que era negativa mediante la prueba de la ninhidrina.

#### Procedimiento general para la escisión y la desprotección de péptido unido a la resina

- 45 Los péptidos se escindieron de la resina mediante agitación durante 3 horas a temperatura ambiente en un cóctel de escisión consistente en 80% de TFA, 5% de agua, 5% de tioanisol, 5% de fenol, 2,5% de TIS y 2,5% de EDT (1 mL/0,1 g de resina). La resina se separó por filtración y se enjuagó dos veces con TFA. El TFA se evaporó de los productos filtrados y el producto precipitó con éter (10 mL/0,1 g de resina), se recuperó mediante centrifugación, se lavó dos veces con éter (10 mL/0,1 g de resina) y se secó para proporcionar el péptido bruto.

- 50 *Procedimiento general para la purificación de péptidos*

Los péptidos brutos se purificaron en un sistema de HPLC preparativa Gilson ejecutando el soporte lógico de análisis Unipoint® (Gilson, Inc., Middleton, WI) sobre una columna de compresión radial que contenía dos segmentos de 25 × 100 mm rellenos de partículas Delta-Pak™ C18 de 15 µm con un tamaño de poro de 100 Å y se eluyeron con uno de los métodos de gradiente indicados a continuación. Se purificaron mediante inyección de uno a dos mililitros

de solución de péptido bruto (10 mg/mL en DMSO/agua al 90%). Los picos que contenían el producto o los productos de cada ronda se agruparon y se liofilizaron. Todas las rondas preparativas se realizaron a 20 mL/min con eluyentes como tampón A: 0,1% de TFA en agua y tampón B: acetonitrilo.

*Procedimiento general para la HPLC analítica*

5 La HPLC analítica se realizó en un sistema Hewlett-Packard de la serie 1200 con un detector de red de diodos y un detector de fluorescencia Hewlett-Packard 1046A ejecutando un soporte lógico HPLC 3D ChemStation versión A.03.04 (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA) sobre una columna YMC de 4,6 x 250 mm, cargada con partículas ODS-AQ de 5 µm con un tamaño de poro de 120 Å y eluyendo con uno de los métodos de gradiente indicados a continuación después de preequilibrar en las condiciones de partida durante 7 minutos. Los eluyentes eran tampón A: 0,1% de TFA en agua y tampón B: acetonitrilo. El caudal para todos los gradientes era de 1 mL/min.

*F-Bak*: Sonda de péptido Acetil-(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIIGDK(6-FAM)-(SEQ ID NO: 2)INR-NH<sub>2</sub>

15 La resina Fmoc-amida de Rink MBHA se extendió utilizando el procedimiento general de síntesis de péptidos para proporcionar el péptido unido a la resina protegido (1,020 g). El grupo Mtt se eliminó, se marcó con 6-FAM-NHS y se escindió y se desprotegió como se ha descrito anteriormente en la presente memoria para proporcionar el producto sin purificar en forma de un sólido de color naranja (0,37 g). Este producto se purificó mediante RP-HPLC. Las fracciones en todo el pico principal se sometieron a ensayo mediante análisis RP-HPLC y las fracciones puras se aislaron y se liofilizaron, proporcionando el pico principal el compuesto del título (0,0802 g) en forma de un sólido de color amarillo; MALDI-MS m/z = 2137,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

20 *Síntesis alternativa de la sonda de péptido F-Bak*: Acetil-(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIIGDK(6-FAM)-(SEQ ID NO:2)INR-NH<sub>2</sub>

25 El péptido protegido se ensambló a la resina Fmoc-amida de Rink MBHA 0,25 mmol (Novabiochem) en un sintetizador de péptidos automático Applied Biosystems 433A, ejecutando ciclos de acoplamiento Fastmoc™ utilizando cartuchos de aminoácido 1 mmol precargados, a excepción de la lisina marcada con fluoresceína (6-FAM), en donde se pesó en el cartucho Fmoc-Lys(4-metiltrilito) 1 mmol. El grupo acetilo N-terminal se incorporó colocando ácido acético 1 mmol en un cartucho y realizando el acoplamiento como se ha descrito anteriormente. La eliminación selectiva del grupo 4-metiltrilito se llevó a cabo haciendo circular una solución de DCM:TIS:TFA 95:4:1 (v/v/v) a través de la resina durante 15 minutos, seguido de inactivación con un flujo de dimetilformamida. La 6-carboxifluoresceína-NHS de un solo isómero se hizo reaccionar con la lisina de la cadena lateral en DIEA al 1% en DMF y se confirmó que se completaba mediante pruebas de la ninhidrina. El péptido se escindió de la resina y las cadenas laterales se desprotegeron por tratamiento con TFA/agua/fenol/tioanisol/triisopropilsilano:3,6-dioxa-1,8-octanodiol 80:5:5:5:2,5:2,5 (v/v/v/v/v/v) y el péptido bruto se recuperó mediante precipitación con éter dietílico. El péptido bruto se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa y su pureza e identidad se confirmaron por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa analítica y espectrometría de masas de desorción por láser asistida por matriz (m/z = 2137,1 ((M+H)<sup>+</sup>).

35 *Análisis de Transferencia de Energía por Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo (RT-FRET)*

La medición de la competencia de los compuestos de Fórmula (I) con F-Bak por el sitio de unión de una proteína de la familia Bcl-2 (Bcl-xL) utilizando un análisis de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET):

40 Los compuestos del ensayo se diluyeron en serie en DMSO partiendo de 50 µM (2x concentración de partida; 10% de DMSO) y 10 µL se transfirieron a una placa de 384 pocillos. Después 10 µl de una mezcla de proteína/sonda/anticuerpo se añadieron a cada pocillo con las concentraciones finales indicadas en la Tabla 1.

Tabla 1

Proteína	Sonda	Proteína (nM)	Sonda (nM)	Anticuerpo	Anticuerpo (nM)
GST-Bcl-xL	F-Bak (GQVGRQLAIIIGDK(6-FAM)INR-amida)	1	100	Tb-anti-GST	1

45 Las muestras se mezclaron a continuación en un agitador durante 1 minuto y se incubaron durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. Para cada placa de ensayo, una mezcla de sonda/anticuerpo y proteína/anticuerpo/sonda se incluyeron como controles negativo y positivo, respectivamente. Se midió la fluorescencia en el aparato Envision (Perkin Elmer) utilizando un filtro de excitación a 340/35 nm y filtros de emisión a 520/525 (péptido F-Bak) y 495/510 nm (anticuerpo anti-histidina marcado con Tb). Las constantes de inhibición (K<sub>i</sub>) se determinaron utilizando la ecuación de Wang (Wang Z.-X. An Exact Mathematical expression for describing competitive binding of two different ligands to a protein molecule. FEBS Lett.1995, 360:111-4). El ensayo TR-FRET se puede realizar en presencia de concentraciones variables de suero humano (HS) o de suero bovino fetal (FBS). Los resultados del ensayo TR-FRET (K<sub>i</sub> en nanomolar) para compuestos representativos de Fórmula (I), se proporcionan a continuación en la Tabla 2.

A modo de comparación, la medición de la competencia de los compuestos de Fórmula (I) para otros sitios de unión de proteínas de la familia Bcl-2 (por ejemplo, Bcl-2), usando el ensayo de unión TR-FRET, se llevó a cabo mediante la sustitución de GST-Bcl-xL en el ensayo TR-FRET por otra proteína marcada con GST, por ejemplo, GST-Bcl-2, preparada internamente.

5 En una realización, los compuestos de Fórmula (I) inhiben selectivamente la proteína de la familia Bcl-2, Bcl-xL, más que otras proteínas de la familia Bcl-2, tales como Bcl-2. A modo de comparación, los datos ( $K_i$  en micromolar) procedentes de la medición de la competencia para ciertos compuestos de Fórmula (I) (es decir, los Ejemplos 20, 43, 49, 82, 99, 107, 117, 130, 134, 148 159, 176 y 185 en la Tabla 3) con F-Bak para el sitio de unión de Bcl-2 usando un ensayo de unión TR-FRET son 0,070, 0,023, 0,039, 0,033, 0,033, 0,056, 0,021, 0,076, 0,024, 0,075, 0,272, 0,177  
10 y 0,014, respectivamente.

*Ensayo celular FL5.12*

La eficacia de los compuestos de Fórmula (I) también se puede determinar en ensayos de muerte basados en células usando una variedad de líneas celulares y modelos tumorales de ratón. Por ejemplo, su actividad sobre la viabilidad celular se puede evaluar sobre un panel de líneas de células tumorígenas y no tumorígenas cultivadas, así como poblaciones celulares primarias de ratón o humanas. En un conjunto ejemplar de condiciones, las células FL5.12  
15 ratón transfectadas con Bcl-xL se cultivaron en condiciones estándar en RPMI con glutamina 2 mM, 1% de piruvato de sodio 100 mM, 2% de HEPES 1 M, 4  $\mu$ l/l de  $\beta$ -mercaptoetanol, 1% de penicilina-estreptomicina, 10% de FBS y 10% de medio condicionado WEHI-3B (para IL-3). Para someter a ensayo la actividad del compuesto, las células se cambiaron a un medio de privación agotado para IL-3, que era idéntico al medio de crecimiento excepto por la ausencia de FBS y medio condicionado WEHI-3B, durante 2 días. Luego, las células se cambiaron a un medio de ensayo con FBS al 3% (RPMI con glutamina 2 mM, 1% de piruvato de sodio 100 mM, 2% de HEPES 1 M, 4  $\mu$ L/L de  $\beta$ -mercaptoetanol, 1% de penicilina-estreptomicina, 3% de FBS). Se añadieron los compuestos en diluciones en serie y se cultivaron las células durante 24 horas. Se añadieron los compuestos en diluciones en serie y se cultivaron las células durante 24 horas. La viabilidad celular se sometió a ensayo usando el ensayo CellTiter-Glo (Promega Corp.,  
20 Madison, WI) según las instrucciones del fabricante. Las determinaciones individuales eran el resultado de valores duplicados. Los resultados del ensayo de viabilidad celular ( $CE_{50}$  en nanomolar) para los compuestos representativos, se proporcionan a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2. Datos *in vitro*

EJ.	Ki (nM) de la union de Bcl-xL con TR-FRET	CE 50 (nM) FL5.12 Bcl-xL, - IL3	EJ.	Ki (nM) de la union de Bcl-xL con TR-FRET	CE 50 (nM) FL5.12 Bcl-xL, - IL3
1	12	425	95	11	542
2	205	n.d.	96	12	620
3	258	>1000	97	2	<1
4	115	n.d.	98	2	421
5	19	408	99	0,9	60
6	>1000	n.d.	100	3	66
7	312	n.d.	101	0,4	<1
8	98	n.d.	102	<0,1	n.d.
9	6	378	103	0,6	>1000
10	68	n.d.	104	14	>1000
11	180	>1000	105	7	>1000
12	8	51	106	0,1	234
13	12	498	107	0,2	10
14	12	>1000	108	9	>1000
15	35	>1000	109	49	>1000
16	159	n.d.	110	0,3	90
17	31	>1000	111	21	>1000
18	38	621	112	0,7	523
19	28	398	113	19	>1000

ES 2 699 966 T3

EJ.	Ki (nM) de la union de Bcl-xL con TR-FRET	CE 50 (nM) FL5.12 Bcl-xL, - IL3	EJ.	Ki (nM) de la union de Bcl-xL con TR-FRET	CE 50 (nM) FL5.12 Bcl-xL, - IL3
20	2	13	114	0,2	220
21	183	>1000	115	5	916
22	6	214	116	<0,1	667
23	182	>1000	117	<0,1	131
24	64	>1000	118	0,2	361
25	8	377	119	<0,1	762
26	167	>1000	120	0,4	859
27	315	>1000	121	0,1	82
28	33	>1000	122	117	>1000
29	18	>1000	123	<0,1	16
30	2	298	124	<0,1	57
31	18	>1000	125	0,3	527
32	5	216	126	47	>1000
33	169	>1000	127	2	>1000
34	23	907	128	7	>1000
35	91	n.d.	129	<0,1	18
36	8	>1000	130	<0,1	30
37	17	347	131	<0,1	9
38	48	>1000	132	3	n.d.
39	56	>1000	133	0,9	n.d.
40	16	570	134	<0,1	0,9
41	1	11	135	78	>1000
42	2	233	136	1,4	>1000
43	0,9	4	137	1,5	363
44	17	>1000	138	<0,1	>1000
45	19	>1000	139	0,4	>1000
46	9	>1000	140	2,3	>1000
47	16	881	141	1	433
48	7	>1000	142	0,5	>1000
49	0,6	12	143	<0,1	19
50	99	>1000	144	<0,1	213
51	122	>1000	145	<0,1	0,2
52	18	570	146	<0,1	11
53	14	387	147	<0,1	1
54	15	501	148	<0,1	13
55	18	317	149	0,3	986
56	24	583	150	0,2	339
57	14	741	151	<0,1	0,6
58	174	>1000	152	<0,1	1
59	424	>1000	153	0,3	587

ES 2 699 966 T3

EJ.	Ki (nM) de la union de Bcl-xL con TR-FRET	CE 50 (nM) FL5.12 Bcl-xL, - IL3	EJ.	Ki (nM) de la union de Bcl-xL con TR-FRET	CE 50 (nM) FL5.12 Bcl-xL, - IL3
60	5	219	154	<0,1	15
61	11	380	155	<0,1	7
62	61	>1000	156	0,2	15
63	2	27	157	<0,1	0,3
64	61	>1000	158	<0,1	364
65	393	>1000	159	0,2	31
66	3	60	160	<0,1	14
67	7	106	161	<0,1	7
68	279	>1000	162	<0,1	5
69	91	>1000	163	0,4	211
70	5	58	164	<0,1	308
71	18	n.d.	165	<0,1	9
72	28	>1000	166	<0,1	30
73	0,9	8	167	<0,1	81
74	6	335	168	<0,1	14
75	28	919	169	<0,1	10
76	29	>1000	170	<0,1	0,5
77	10	431	171	<0,1	97
78	379	>1000	172	<0,1	1
79	0,5	19	173	<0,1	0,1
80	4	253	174	<0,1	210
81	0,6	37	175	<0,1	33
82	0,5	8	176	<0,1	10
83	0,5	>1000	177	<0,1	24
84	0,7	12	178	<0,1	0,2
84	0,7	12	179	<0,1	6
85	2	<1	180	<0,1	<0,1
86	2	4	181	<0,1	241
87	4	124	182	0,2	6
88	3	229	183	0,7	507
89	0,5	23	184	<0,1	2
90	1	n.d.	185	<0,1	n.d.
91	0,9	30	186	<0,1	n.d.
92	2	56	187	0,4	318
93	16	295	188	0,5	546
94	5	253			

EX = Ejemplo, n.d. = no hay datos disponibles

*Ensayo celular con Molt-4*

Células de leucemia linfoblástica aguda humana Molt-4 (ATCC, Manassas, VA) se sembraron con 50.000 células por pocillo en placas de cultivo tisular de 96 pocillos, en un volumen total de 100 µL de medio de cultivo de tejido complementado con suero humano al 10% (Invitrogen, Carlsbad, CA) y se trataron con una dilución triple en serie de los



compuestos de interés desde 5  $\mu\text{M}$  a 0,020  $\mu\text{L}$ . Cada concentración se sometió a ensayo por duplicado al menos 3 veces por separado. Se determinó el número de células viables después de 48 horas de tratamiento con el compuesto, utilizando el ensayo MTS de proliferación celular no radiactivo acuoso CellTiter 96<sup>®</sup>, de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (Promega Corp., Madison, WI). Los resultados de la viabilidad celular de Molt-4 (es decir,  $\text{CE}_{50}$  en micromolar) para ciertos compuestos de Fórmula (I), (es decir, los Ejemplos 81, 82, 84, 87, 124, 130, 134, 145, 151, 152, 166, 179 y 186 en la Tabla 2), son 0,33, 0,135, 0,501, 1,2, 2,7, 0,532, 0,029, 0,081, 0,014, 0,006, 0,586, 0,493 y 0,006, respectivamente.

#### Farmacocinética de una dosis única

Se evaluó la farmacocinética de una dosis única de compuestos seleccionados en ratas Sprague-Dawley (Charles River) después de una dosis oral de 5 mg/kg ( $n = 3$ ) (10% de DMSO en PEG-400), administrada a través de una sonda o mediante 5 mg/kg de dosis de bolo IV ( $n = 3$ ) (10% de DMSO en PEG-400). El compuesto y el patrón interno se separaron uno de otro y se extrajeron simultáneamente contaminantes en una columna de 5  $\mu\text{m}$  de 50 mm  $\times$  3 mm Keystone Betasil CN con una fase móvil de acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,1% (50:50, en volumen) y un caudal de 0,7 mL/min. El análisis se realizó en un analizador de masas biomolecular Sciex API3000 con una interfaz de nebulizador caliente. Las áreas pico del compuesto y del patrón interno se determinaron utilizando el programa informático Sciex MacQuan. Se calculó la concentración de fármaco en plasma de cada muestra mediante un análisis de regresión lineal de mínimos cuadrados (no ponderado) de la relación del área de pico (patrón de origen/interno) de los patrones de plasma enriquecidos frente a la concentración. Los datos de la concentración plasmática fueron sometidos a un ajuste usando una curva multiexponencial WinNonlin.3. El área bajo la curva de la concentración plasmática-tiempo se calculó empleando una norma trapezoidal lineal para los perfiles de concentración plasmática/tiempo.

En la farmacología, la biodisponibilidad (BA) es una subcategoría de la absorción y se utiliza para describir la fracción de una dosis administrada de fármaco sin modificar que llega a la circulación sistémica, una de las principales propiedades farmacocinéticas de los fármacos. Por definición, cuando un medicamento se administra por vía intravenosa, su biodisponibilidad es del 100% (véase, Griffin, J.P. The Textbook of Pharmaceutical Medicine (6<sup>a</sup> Ed.). New Jersey: BMJ Books). Sin embargo, cuando un medicamento se administra a través de otras vías (por ejemplo, por vía oral), su biodisponibilidad disminuye generalmente (debido a la absorción incompleta y el metabolismo de primer paso) y puede variar de paciente a paciente. La biodisponibilidad es una de las herramientas esenciales en la farmacocinética, ya que la biodisponibilidad se debe considerar cuando se calculan las dosificaciones para vías de administración no intravenosas. Una forma de calcular la biodisponibilidad de un fármaco o un agente es dividiendo la concentración plasmática después de una dosis oral por la concentración después de una dosis intravenosa. La biodisponibilidad oral (tal y como se representa por el % de F) en las ratas Sprague-Dawley para los compuestos representativos de la invención, se proporciona a continuación en la Tabla 3.

En el marco del descubrimiento de fármacos, generalmente se acepta que la "regla de 5" de Lipinski predice que una absorción oral insuficiente o una permeación insuficiente es probable cuando se cumplen dos o más de las siguientes mediciones: i) hay más de 5 donantes de enlace de hidrógeno, ii) el peso molecular es mayor que 500, iii) hay más de 10 aceptores de enlaces de hidrógeno (expresados como la suma de átomos de nitrógeno y oxígeno) o iv) el Log P calculado (cLogP) es mayor que 5 (Lipinski et al., Adv. Drug Del. Rev. 2001, 3-26). De hecho, la combinación de un peso molecular elevado (>500) y un cLogP alto (>5) es el mejor indicador de una absorción o permeación insuficientes. Los compuestos descritos en este documento generalmente exceden los intervalos recomendados pertenecientes al peso molecular (>500) y cLogP (>5), como se muestra en la Tabla 3. Por lo tanto, hay que señalar que los Ejemplos descritos en este documento tienen una biodisponibilidad oral aceptable en ratas (como se define por el % de F >10, véase, Martin J. Med. Chem. 2005, 48, 3164), como se ilustra en la Tabla 3.

Tabla 3. Datos PK, dosis p.o. en rata

Nº de Ejemplo	Peso molecular	cLogP	F (%), dosis
5	600,7	6,6	19, 5 mpk
12	614,7	6,7	29, 5 mpk
19	600,7	6,5	22, 5 mpk
20	600,7	6,5	17, 5 mpk
22	656,8	6,1	27, 5 mpk
23	572,6	6,5	20, 5 mpk
25	621,1	7,0	24, 5 mpk
37	612,7	6,7	29, 5 mpk
63	592,7	6,8	20, 5 mpk

Nº de Ejemplo	Peso molecular	cLogP	F (%), dosis
70	632,8	7,8	21, 5 mpk
73	642,7	6,8	19, 5 mpk
74	660,7	7,3	23, 5 mpk
82	620,8	7,9	45, 5 mpk
88	650,8	7,0	23, 5 mpk
89	674,8	6,3	13, 5 mpk
90	664,8	7,2	44, 5 mpk
91	616,7	7,2	16, 5 mpk
93	644,7	6,4	33, 5 mpk
97	678,8	7,7	33, 5 mpk
99	714,8	6,7	19, 5 mpk
101	680,8	6,7	40, 5 mpk
103	598,7	8,4	39, 5 mpk
106	596,7	8,4	24, 5 mpk
107	616,8	9,6	14, 5 mpk
110	612,7	8,6	36, 5 mpk
114	618,7	8,6	38, 5 mpk
119	622,7	8,4	54, 5 mpk
122	587,7	5,8	40, 5 mpk
129	624,7	7,0	17, 5 mpk
130	630,6	7,8	32, 5 mpk
131	713,9	6,0	11, 5 mpk
134	678,9	8,0	50, 5 mpk
146	692,9	8,4	16, 5 mpk
147	692,9	8,5	37, 5 mpk
148	756,0	7,0	18, 5 mpk
151	694,9	7,5	30, 1 mpk
154	608,72	5,7	22, 1 mpk
156	625,8	8,8	39, 1 mpk
157	664,8	8,1	30, 1 mpk

Los datos en la Tabla 2 y los datos citados de Molt-4 muestran la utilidad de los compuestos de la invención para inhibir funcionalmente la proteína Bcl-xL antiapoptótica en un contexto celular. La capacidad de los compuestos para destruir células FL5.12 que expresan en exceso Bcl-xL o líneas celulares tumorales humanas que dependen de Bcl-xL, tales como las células Molt-4, es una medición directa de la capacidad de los compuestos para inhibir la función de la proteína Bcl-xL antiapoptótica. Los compuestos de la invención son muy eficaces para destruir células FL5.12 que expresan en exceso Bcl-xL o líneas celulares tumorales humanas que son dependientes de Bcl-xL, tales como las células Molt-4, como se demuestra por los valores bajos de CE<sub>50</sub>. Además, como se demuestra en la Tabla 3, los compuestos de la invención tienen una biodisponibilidad oral aceptable en estudios preclínicos con roedores y por lo tanto pueden tener una utilidad como agentes terapéuticos, dosificados por vía oral en un entorno clínico.

- 5
- 10 La expresión en exceso de las proteínas Bcl-xL se correlaciona con la resistencia a la quimioterapia, el resultado clínico, la progresión de la enfermedad, el pronóstico global o una combinación de los mismos en diversos tipos de cáncer y trastornos del sistema inmunitario. Los cánceres incluyen, pero no se limitan a los tipos hematológicos y de tumores sólidos tales como neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica),
- 15 leucemia aguda de linfocitos T, carcinoma de células basales, carcinoma del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama (incluyendo cáncer de mama positivo para receptores de estrógeno), carcinoma

5 broncogénico, linfoma de Burkitt, cáncer cervical, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, 5  
 10 cáncer de esófago, cáncer de mama positivo para receptores de estrógeno, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, carcinoma gástrico, cáncer testicular de células germinales, enfermedad trofoblástica gestacional, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, enfermedad de cadenas pesadas, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomiomas, liposarcoma, cáncer de pulmón (incluyendo 10  
 15 cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), linfangioendoteliosarcoma, linfagiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (linfoma, incluyendo linfoma de linfocitos B grandes difuso, linfoma folicular, linfoma de Hodgkin y linfoma no de Hodgkin), tumores malignos y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, tumores malignos linfoides con origen en linfocitos T o en linfocitos B, leucemia, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, linfoma de linfocitos T periféricos, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata (incluyendo cáncer de próstata insensible a hormonas (refractario)), 15  
 20 cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón de células pequeñas, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer testicular (incluyendo cáncer testicular de células germinales), cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cáncer de útero, tumor de Wilms y similares.

También se espera que los compuestos que tienen la Fórmula (I) inhiban el crecimiento de células que expresan proteínas Bcl-xL obtenidas a partir de un cáncer o neoplasia pediátricos, incluyendo rhabdomyosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielógena aguda pediátrica, rhabdomyosarcoma alveolar pediátrico, 25  
 ependimoma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico pediátrico de células grandes, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor teratoide/rabdoide pediátrico atípico del sistema nervioso central, leucemia bifenotípica pediátrica aguda, linfoma pediátrico de Burkitt, cánceres pediátricos de la familia de tumores de Ewing tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor anaplásico difuso pediátrico de Wilm, tumor de Wilm pediátrico de histología favorable, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis derivada de 30  
 neuroblastoma pediátrico, cánceres pediátricos de linfocitos pre-B (tales como leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rabdoide pediátrico, rhabdomyosarcoma pediátrico y cánceres de linfocitos T pediátricos tales como el linfoma y el cáncer de piel, y similares.

Los trastornos autoinmunitarios incluyen la enfermedad del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias y trombocitopenia, enfermedad 35  
 inmunitaria aguda o crónica asociada con el trasplante de órganos, enfermedad de Addison, enfermedades alérgicas, alopecia, alopecia areata, enfermedad ateromatosa/arteriosclerosis, arteriosclerosis, artritis (incluyendo la osteoartritis, artritis crónica juvenil, artritis séptica, artritis de Lyme, artritis psoriásica y artritis reactiva), enfermedad ampollosa autoinmunitaria, abetalipoproteinemia, enfermedades relacionadas con inmunodeficiencia adquirida, enfermedad inmunitaria aguda asociada con trasplante de órganos, acrocianosis adquirida, procesos infecciosos o parasitarios agudos y crónicos, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda, fiebre reumática aguda, mielitis transversa aguda, adenocarcinomas, latidos ectópicos aéreos, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (aguda), complejo de demencia por SIDA, cirrosis alcohólica, lesión hepática inducida por el alcohol, hepatitis inducida por el alcohol, conjuntivitis alérgica, dermatitis de contacto alérgica, rinitis alérgica, alergia y asma, rechazo de aloinjertos, deficiencia de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, angina de pecho, enfermedad pulmonar asociada a espondilitis anquilosante, degeneración de las células del cuerno anterior, citotoxicidad mediada por anticuerpos, síndrome antifosfolípido, reacciones de hipersensibilidad anti-receptor, aneurismas aórticos y periféricos, disección aórtica, hipertensión arterial, arteriosclerosis, fístula arteriovenosa, artropatía, astenia, asma, ataxia, alergia atópica, fibrilación auricular (sostenida o paroxística), aleteo auricular, bloqueo auriculoventricular, hipotiroidismo autoinmunitario atrófico, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria de tipo-1 (hepatitis autoinmunitaria clásica o lupoides), hipoglucemia autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, enfermedad autoinmunitaria de la tiroides, linfoma de linfocitos B, rechazo de injerto de hueso, rechazo de trasplante de médula ósea (BMT), bronquiolitis obliterante, bloqueo de rama, quemaduras, caquexia, arritmias cardíacas, síndrome de aturdimiento cardíaco, tumores cardíacos, cardiomiopatía, respuesta de inflamación a baipás cardiopulmonar, rechazo de trasplante de cartílago, degeneraciones corticales cerebelares, trastornos cerebelosos, taquicardia auricular caótica o multifocal, trastornos asociados a la quimioterapia, clamidia, coleosatis, alcoholismo crónico, hepatitis activa crónica, síndrome de fatiga crónica, enfermedad inmunitaria crónica asociada con trasplante de órganos, neumonía eosinofílica crónica, patologías inflamatorias crónicas, candidiasis mucocutánea crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), intoxicación crónica por salicilato, inmunodeficiencia variada común (hipogammaglobulinemia variable común), conjuntivitis, enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo, dermatitis de contacto, anemia hemolítica positiva a la prueba de Coombs, cardiopatía pulmonar, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hepatitis autoinmunitaria criptogénica, alveolitis fibrosante criptogénica, sepsis con cultivo negativo, fibrosis quística, trastornos asociados a la terapia con citocinas, enfermedad de Crohn, demencia pugilística, enfermedades desmielinizantes, fiebre hemorrágica del dengue, dermatitis, esclerodermia, afecciones dermatológicas, enfermedad pulmonar asociada con polimiositis-dermatomiositis, 60

diabetes, enfermedad diabética arteriosclerótica, diabetes mellitus, enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía congestiva dilatada, lupus eritematoso discoide, trastornos de los ganglios basales, coagulación intravascular diseminada, síndrome de Down en la mediana edad, enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos, hepatitis inducida por fármacos, trastornos del movimiento inducidos por fármacos que bloquean los receptores de dopamina del SNC, sensibilidad a fármacos, eczema, encefalomielitis, endocarditis, endocrinopatía, sinovitis enteropática, epiglotitis, infección por el virus de Epstein-Barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y cerebelosos, linfocitosis hematofagocítica familiar, rechazo de implante de timo fetal, ataxia de Friedreich, trastornos arteriales periféricos funcionales, infertilidad femenina, fibrosis, enfermedad fibrótica pulmonar, sepsis fúngica, gangrena gaseosa, úlcera gástrica, arteritis de células gigantes, nefritis glomerular, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, hipotiroidismo autoinmunitario goitroso (enfermedad de Hashimoto), artritis gotosa, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, enfermedad de injerto frente a anfitrión, sepsis gram negativa, sepsis gram positiva, granulomas por microorganismos intracelulares, infección por estreptococos del grupo B (GBS), enfermedad de Graves, hemosiderosis asociada a enfermedad pulmonar, leucemia de células pilosas, enfermedad de Hallerorden-Spatz, tiroiditis de Hashimoto, fiebre del heno, rechazo de trasplante de corazón, hemocromatosis, neoplasias hematopoyéticas (leucemia y linfoma), anemia hemolítica, síndrome hemolítico urémico/púrpura trombocitopénica trombolítica, hemorragia, púrpura de Henoch-Schoenlein, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, infección por VIH/neuropatía por VIH, enfermedad de Hodgkin, hipoparatiroidismo, corea de Huntington, trastornos del movimiento hiperkinéticos, reacciones de hipersensibilidad, neumonitis por hipersensibilidad, hipertiroidismo, trastornos del movimiento hipocinéticos, evaluación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, enfermedad de Addison idiopática, leucopenia idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, trombocitopenia idiopática, enfermedad hepática idiosincrásica, atrofia muscular espinal infantil, enfermedades infecciosas, inflamación de la aorta, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus dependiente de insulina, neumonitis intersticial, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, lesión por isquemia-reperusión, accidente cerebrovascular isquémico, anemia perniciosa juvenil, artritis reumatoide juvenil, atrofia muscular espinal juvenil, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Kawasaki, rechazo de trasplante de riñón, legionella, leishmaniasis, lepra, lesiones del sistema corticoespinal, enfermedad IgA lineal, lipidemia, rechazo de trasplante de hígado, enfermedad de Lyme, linfedema, enfermedad pulmonar infiltrativa linfocítica, malaria, infertilidad masculina idiopática o NOS, histiocitosis maligna, melanoma maligno, meningitis, meningococcemia, vasculitis microscópica de los riñones, migraña, trastorno multisistémico mitocondrial, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad pulmonar asociada con la enfermedad mixta del tejido conectivo, gammapatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneraciones de sistemas múltiples (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager y Machado-Joseph), encefalitis miálgica/enfermedad de Royal Free, miastenia gravis, vasculitis microscópica de los riñones, Mycobacterium avium intracellulare, Mycobacterium tuberculosis, síndrome mielodisplásico, infarto de miocardio, trastornos isquémicos del miocardio, carcinoma nasofaríngeo, enfermedad pulmonar crónica neonatal, nefritis, nefrosis, síndrome nefrótico, enfermedades neurodegenerativas, atrofia muscular neurogénica I, fiebre neutropénica, esteatohepatitis no alcohólica, oclusión de la aorta abdominal y sus ramas, trastornos arteriales oclusivos, rechazo del trasplante de órganos, orquitis/epididimitis, orquitis/procedimientos de reversión de la vasaectomía, organomegalia, osteoartritis, osteoporosis, insuficiencia ovárica, rechazo de trasplante de páncreas, enfermedades parasitarias, rechazo de trasplante de paratiroides, enfermedad de Parkinson, enfermedad inflamatoria pélvica, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, penfigoide, rinitis perenne, enfermedad pericárdica, enfermedad aterosclerótica periférica, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, uveítis facogénica, neumonía por Pneumocystis carinii, neumonía, síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y síndrome de cambios en la piel), síndrome post perfusión, síndrome post-bomba, síndrome de cardiectomía post-IM, enfermedad intersticial pulmonar post-infecciosa, insuficiencia ovárica prematura, cirrosis biliar primaria, hepatitis esclerosante primaria, mixedema primario, hipertensión pulmonar primaria, colangitis esclerosante primaria, vasculitis primaria, parálisis supranuclear progresiva, psoriasis, psoriasis de tipo 1, psoriasis de tipo 2, artropatía psoriásica, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conectivo, manifestación pulmonar de poliarteritis nodosa, enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria, fibrosis por radiación, terapia de radiación, fenómeno y enfermedad de Raynaud, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Refsum, taquicardia de QRS estrecha regular, enfermedad de Reiter, enfermedad renal NOS, hipertensión renovascular, lesión por reperusión, cardiomiopatía restrictiva, enfermedad intersticial pulmonar asociada a artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, esclerodermia, corea senil, demencia senil de tipo cuerpos de Lewy, síndrome de sepsis, choque séptico, artropatías seronegativas, choque, anemia de células falciformes, enfermedad pulmonar asociada a enfermedad de Sjögren, síndrome de Sjögren, rechazo de aloinjertos de piel, síndrome de cambios en la piel, rechazo de trasplante de intestino delgado, autoinmunitad del esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), ataxia espinal, degeneraciones espinocerebelosas, espondiloartropatía, deficiencia poliglandular de tipo I esporádica, deficiencia poliglandular de tipo II esporádica, enfermedad de Still, miositis estreptocócica, accidente cerebrovascular, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, oftalmía simpática, síncope, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxia sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico, lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar asociada a lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica, LLA de linfocitos T o FAB, enfermedad/artritis de Takayasu, telangiectasia, enfermedades mediadas por Tipo Th2 y Tipo Th1, tromboangitis obliterante, trombocitopenia, tiroiditis, toxicidad, síndrome de choque tóxico, trasplantes, trauma/hemorragia, hepatitis autoinmunitaria de tipo 2 (hepatitis por anticuerpo anti-LKM), resistencia a la insulina de tipo B con acantosis nigricans, reacciones de hipersensibilidad de tipo III, hipersensibilidad de tipo IV, artropatía con colitis ulcerosa, colitis ulcerosa, angina inestable, uremia, sepsis urinaria, urticaria, uveítis, enfermedades cardíacas valvulares, venas varicosas, vasculitis, enfermedad pulmonar difusa vasculítica, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, vitiligo, enfermedad hepática aguda, infeccio-

nes víricas y fúngicas, encefalitis viral/meningitis aséptica, síndrome hemafagocítico asociado a virus, granulomatosis de Wegener, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xenoinjerto de cualquier órgano o tejido, artropatía asociada a yersinia y salmonella, y similares.

*Esquemas y Experimentación*

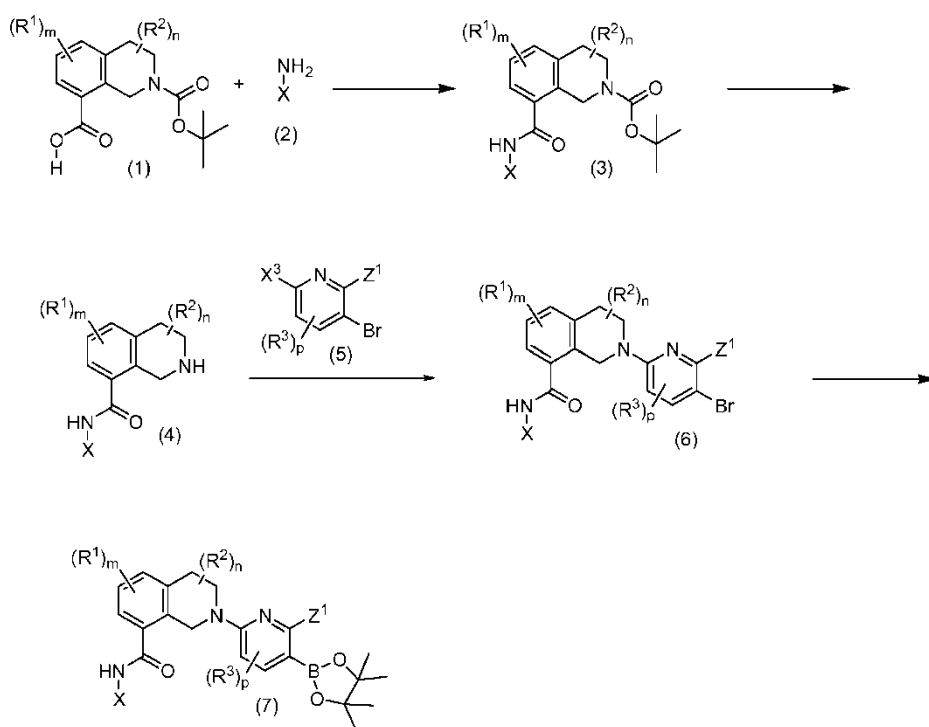
- 5 Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados. ADDP significa 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina; mezcla  $\beta$  de AD significa una mezcla de (DHQD)<sub>2</sub>PHAL, K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 9-BBN significa 9-borabicyclo(3.3.1)nonano; Boc significa terc-butoxicarbonilo; (DHQD)<sub>2</sub>PHAL significa 1,4-ftalazinediil dietil éter de hidroquinidina; DBU significa 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DIBAL significa hidruro de diisobutilaluminio; DIEA significa diisopropiletilamina; DMAP significa N,N-dimetilaminopiridina; DMF significa N,N-dimetilformamida; dmpe  
10 significa 1,2-bis(dimetilfosfino)etano; DMSO significa dimetilsulfóxido; dppb significa 1,4-bis(difenilfosfino)-butano; dppe significa 1,2-bis(difenilfosfino)etano; dppf significa 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; dppm significa 1,1-bis(difenilfosfino)metano; EDAC·HCl significa clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Fmoc significa fluorenilmetoxycarbonilo; HATU significa hexafluorofosfato de 0-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N'N'N'-tetrametiluronio; HMPA significa hexametilfosforamida; IPA significa alcohol isopropílico; MP-BH<sub>3</sub> significa cianoborohidruro de trietilamonio metilpoliestireno macroporoso; TEA significa trietilamina; TFA significa ácido trifluoroacético; THF significa tetrahidrofurano; NCS significa N-clorosuccinimida; NMM significa N-metilmorfolina; NMP significa N-metilpirrolidina; PPh<sub>3</sub> significa trifenilfosfina.

Los siguientes esquemas se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de los procedimientos y aspectos conceptuales de esta invención. Los compuestos de esta invención  
20 se pueden preparar mediante procedimientos químicos sintéticos, ejemplos de los cuales se muestran en la presente memoria. Se desea que se entienda que el orden de las etapas en los procedimientos se puede variar, que los reactivos, disolventes y condiciones de reacción se pueden sustituir por las mencionadas específicamente y que los restos vulnerables se pueden proteger y desproteger, según sea necesario.

*Esquemas*

25

Esquema 1

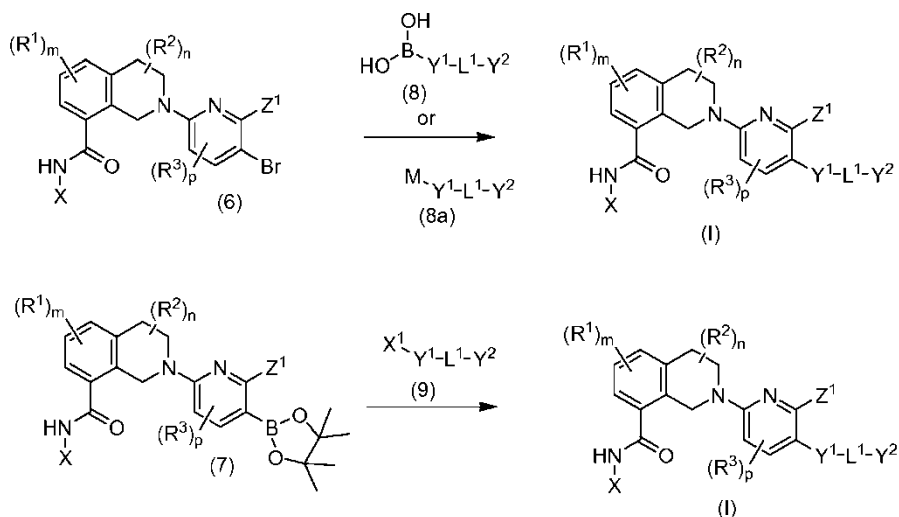


Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de fórmula (1), en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, n y m son como se describen en el presente documento, pueden reaccionar con compuestos de fórmula (2), en donde X es como se describe en el presente documento, en presencia de un agente de activación de carboxilo tal como, pero no limitado a, clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y un catalizador tal como, pero no limitado a, 4-dimetilaminopiridina, para proporcionar compuestos de fórmula (3). La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente en un disolvente tal como pero no limitado a diclorometano. Los compuestos de fórmula (4) se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de fórmula (3) con un ácido tal como, pero no limitado a, ácido clorhídrico en un disolvente tal como, pero no limitado a, 1,4-dioxano. Los compuestos de fórmula (4) pueden reaccionar con compuestos de fórmula (5), en donde Z<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y p son como se describen en este documento y X<sup>3</sup> es cloro o flúor, en  
30  
35

presencia de una base tal como, pero no limitada a carbonato de cesio, para proporcionar compuestos de fórmula (6). La reacción se realiza típicamente a una temperatura elevada en un disolvente tal como, pero no limitado a, N,N-dimetilacetamida. Los compuestos de fórmula (7) se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de fórmula (6) con 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en tetrahidrofurano, en presencia de una base tal como pero no limitada a, trietilamina y un catalizador tal como, pero no limitado a, diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II). La reacción se realiza típicamente a temperatura elevada y con la adición de un disolvente tal como, pero no limitado a, acetonitrilo. Además, la reacción puede realizarse en un reactor de microondas.

5

Esquema 2



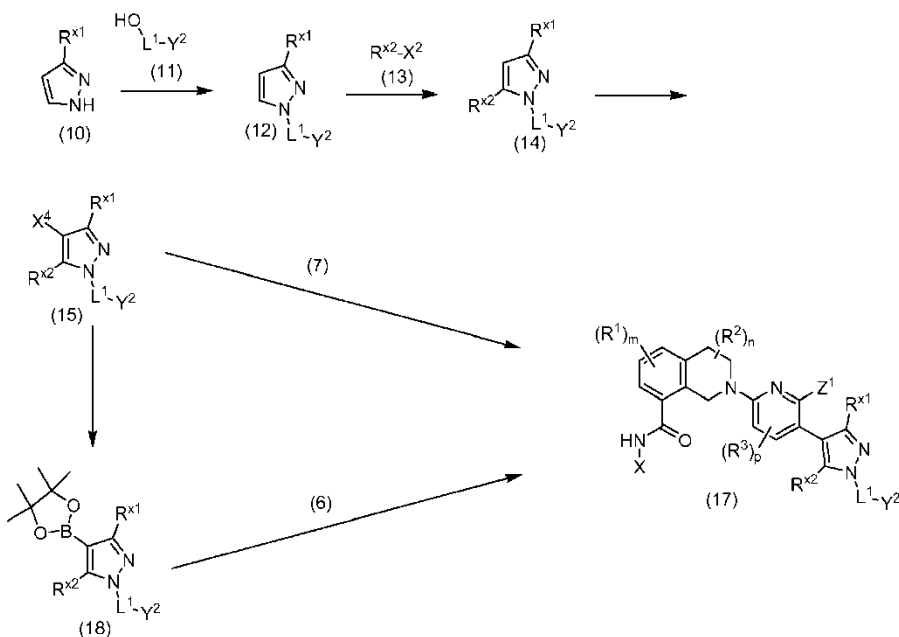
10

Después de la preparación descrita en el Esquema 1, los compuestos de fórmula (6) pueden reaccionar con un ácido borónico (o el boronato equivalente) de fórmula (8) o un compuesto de haluro de organoestaño u organozinc de fórmula (8a) en donde  $Y^1$ ,  $L^1$  e  $Y^2$  son como se describen en el presente documento y  $M$  es de tributilestaño o un haluro de zinc, bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki, Stille o Negishi, conocidas por los expertos en la técnica y fácilmente disponibles en la bibliografía, para proporcionar compuestos de fórmula (I). Alternativamente, los compuestos de fórmula (7), que se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (6) como se describe en el Esquema 1, pueden reaccionar con compuestos de fórmula (9) en donde  $X^1$  es un triflato u haluro, e  $Y^1$ ,  $L^1$  e  $Y^2$  son como se describen en el presente documento, en condiciones de acoplamiento de Suzuki, conocidas por los expertos en la técnica y fácilmente disponibles en la bibliografía, para proporcionar los compuestos de fórmula (I).

15

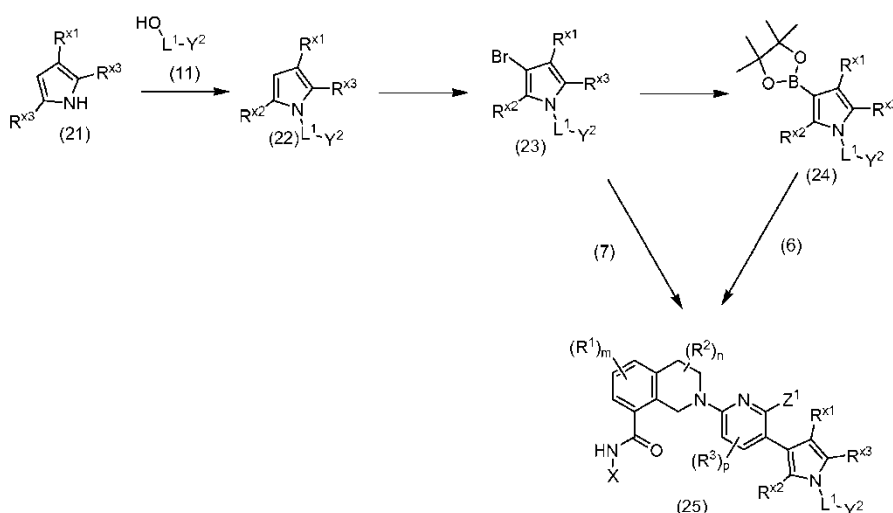
20

Esquema 3



Como se muestra en el Esquema 3, los pirazoles de fórmula (10), en donde  $R^{x1}$  es hidrógeno o un sustituyente en  $Y^1$  como se describe en el presente documento, pueden reaccionar con alcoholes de fórmula (11), en donde  $L^1$  e  $Y^2$  son como se han descrito en este documento y cianometiltributilfosforano, para proporcionar compuestos de fórmula (12). La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente en un disolvente tal como, pero no limitado a, tolueno. Los compuestos de fórmula (14) se pueden preparar mediante la adición de compuestos de fórmula (13) en donde  $R^{x2}$  es un sustituyente apropiado, tal como se describe en el presente documento para los sustituyentes en  $Y^1$ , y  $X^2$  es un haluro, a una solución fría de los compuestos de fórmula (12) tratados con n-butil-litio en hexanos. La reacción se realiza típicamente en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano. Los compuestos de fórmula (14) se pueden tratar con N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida para proporcionar los compuestos de fórmula (15), en donde  $X^4$  es bromo o yodo. La reacción se realiza típicamente en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida. Los compuestos de fórmula (15) pueden reaccionar con compuestos de fórmula (7) en condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por los expertos en la técnica y fácilmente disponibles en la bibliografía, para proporcionar compuestos de fórmula (17), que son representativos de los compuestos de fórmula (I). Alternativamente, los compuestos de fórmula (15) pueden reaccionar con borato de triisopropilo, en presencia de n-butil-litio en hexanos, seguido por pinacol para proporcionar los compuestos de fórmula (18). Las adiciones se realizan típicamente a baja temperatura en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano, tolueno o mezclas de los mismos. Alternativamente, los compuestos de fórmula (15) se pueden tratar con 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en presencia de un sistema catalizador de paladio tal como, pero no limitado a, dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio y SPhos en un disolvente tal como, pero no limitado a, 1,4-dioxano, para proporcionar los compuestos de fórmula 18. La reacción se realiza típicamente a temperatura elevada. Los compuestos de fórmula (18) pueden reaccionar con compuestos de fórmula (6) en condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por los expertos en la técnica y fácilmente disponibles en la bibliografía, para proporcionar los compuestos de fórmula (17), que son representativos de los compuestos de fórmula (I).

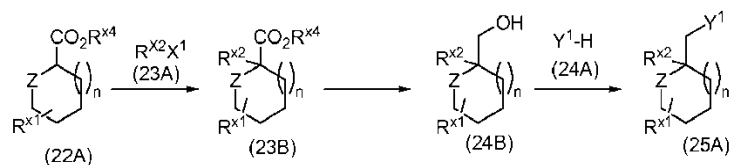
Esquema 4



Los pirroles de fórmula (21) en la que  $R^{x1}$ ,  $R^{x2}$  y  $R^{x3}$  son hidrógeno o son tal como se han descrito en el presente documento para los sustituyentes en  $Y^1$ , pueden reaccionar con alcoholes de fórmula (11), en donde  $Y^2$  y  $L^1$  son como se describen en el presente documento y cianometiltributilfosforano, para proporcionar los compuestos de fórmula (22). La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente en un disolvente tal como, pero no limitado a, tolueno. Los compuestos de fórmula (22) se pueden tratar con N-bromosuccinimida para proporcionar los compuestos de fórmula (23). La reacción se realiza típicamente en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida. Los compuestos de fórmula (23) pueden reaccionar con borato de triisopropilo, en presencia de n-butil-litio en hexanos, seguido por pinacol, para proporcionar los compuestos de fórmula (24). Las adiciones se realizan típicamente a baja temperatura en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano, tolueno o mezclas de los mismos. Alternativamente, los compuestos de fórmula (23) se pueden tratar con 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en presencia de un sistema catalizador de paladio tal como, pero no limitado a, dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio y SPhos en un disolvente tal como, pero no limitado a, 1,4-dioxano, para proporcionar los compuestos de fórmula (24). La reacción se realiza típicamente a una temperatura elevada. Los compuestos de fórmula (24) pueden reaccionar con compuestos de fórmula (6) en condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por los expertos en la técnica y fácilmente disponibles en la bibliografía, para proporcionar los compuestos de fórmula (25), que son representativos de los compuestos de fórmula (I). Alternativamente, los compuestos de fórmula (23) pueden reaccionar con compuestos de fórmula (7) en condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por los expertos en la técnica y fácilmente disponibles en la bibliografía, para proporcionar los compuestos de fórmula (25), que son representativos de los compuestos de fórmula (I).

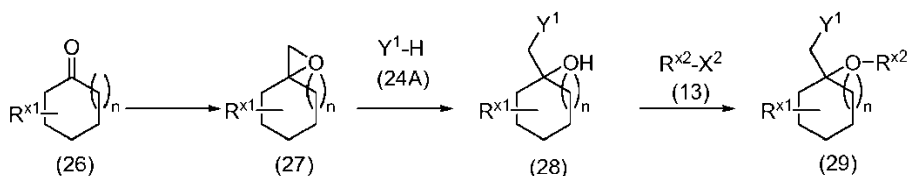
45

Esquema 5



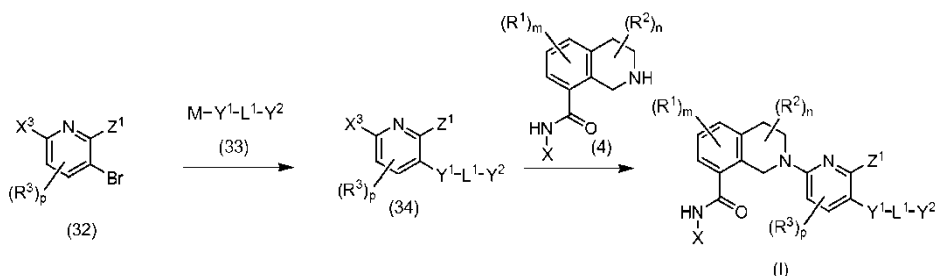
Los compuestos de fórmula (22A), en donde Z es O, un N sustituido o no sustituido o un C sustituido o no sustituido; R<sup>x1</sup> es hidrógeno o es como se describe en el presente documento para los sustituyentes en Y<sup>2</sup>; R<sup>x4</sup> es alquilo; y n es 0, 1 o 2; se pueden añadir a una solución enfriada de diisopropilamida de litio, seguido por la adición de compuestos de fórmula (23A); en la que R<sup>x2</sup> es un sustituyente apropiado tal como se describe en el presente documento para los sustituyentes en Y<sup>1</sup> y X<sup>1</sup> es un haluro; para proporcionar los compuestos de fórmula (23B). La reacción se realiza típicamente a baja temperatura antes de calentar a temperatura ambiente en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano. Los compuestos de fórmula (23B) pueden reaccionar con LiAlH<sub>4</sub> para proporcionar los compuestos de fórmula (24B). La reacción se realiza típicamente a una temperatura elevada en un disolvente tal como, pero no limitado a, éter dietílico. Los compuestos de fórmula (25A) se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (24B) con compuestos de fórmula (24A) en la que Y<sup>1</sup> es como se describe en este documento; y cianometiltributilfosforano. La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente en un disolvente tal como, pero no limitado a, tolueno. Los compuestos de fórmula (25A) se pueden procesar de una manera similar a los compuestos de fórmula (12) en el Esquema 3 y a los compuestos de fórmula (22) en el Esquema 4, para proporcionar los compuestos de fórmula (I).

Esquema 6



Como se muestra en el Esquema 6, los compuestos de fórmula (27), en donde R<sup>x1</sup> es hidrógeno o un sustituyente en Y<sup>1</sup> como se describe en el presente documento, se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (26) con yoduro de trimetilsulfonio, en presencia de terc-butóxido potásico. La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente en un disolvente anhidro tal como, pero no limitado a, dimetilsulfóxido. Los compuestos de fórmula (27) se pueden añadir a una mezcla de compuestos de fórmula (24A) y una base tal como, pero no limitada a carbonato de cesio, para proporcionar los compuestos de fórmula (28). La reacción se realiza típicamente a temperatura elevada en un disolvente tal como, pero no limitado a, N,N-dimetilformamida y se puede realizar en un reactor de microondas. Los compuestos de fórmula (28) se pueden tratar con hidruro de sodio, seguido por la adición de los compuestos de fórmula (13) para proporcionar los compuestos de fórmula (29). La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano y puede implicar el uso de hexametilfosforamida. Los compuestos de fórmula (29) se pueden procesar de una manera similar a los compuestos de fórmula (12) en el Esquema 3 y a los compuestos de fórmula (22) en el Esquema 4, para proporcionar los compuestos de fórmula (I).

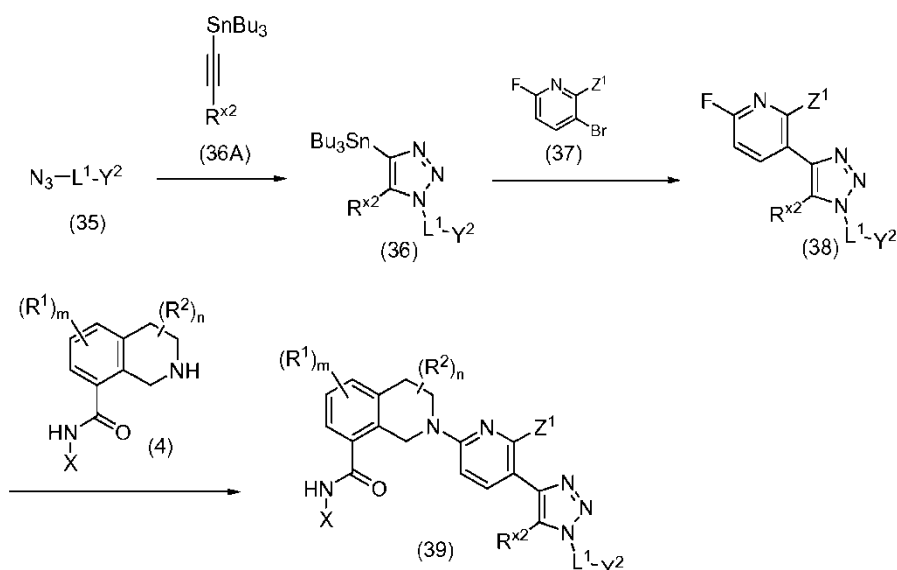
Esquema 7



Los compuestos de fórmula (33) en la que M es un ácido borónico, boronato o tributil estaño unido a Y<sup>1</sup> e Y<sup>1</sup>, L<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> son como se describen en este documento y X<sup>3</sup> es cloro o fluoro; pueden reaccionar con compuestos de fórmula (32) en la que Z<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y p son como se describen en el presente documento, bajo las condiciones de acoplamiento de Suzuki o Stille conocidas por los expertos en la técnica y fácilmente disponibles en la bibliografía, para proporcionar los compuestos de fórmula (34). Los compuestos de fórmula (34) pueden reaccionar con compuestos de fórmula (4), en presencia de una base tal como, pero no limitada a carbonato de cesio, para proporcionar los compuestos de fórmula (I). La reacción se realiza típicamente a una temperatura elevada en un disolvente tal como, pero no limitado a, N,N-dimetilacetamida.



## Esquema 8



Los triazoles de la fórmula (36) se pueden preparar haciendo reaccionar azidas de fórmula (35), en donde  $L^1$  e  $Y^2$  son como se describen en el presente documento, con compuestos de fórmula (36A) en donde  $R^{x2}$  es alquilo, bajo condiciones conocidas por los expertos en la técnica y fácilmente disponibles en la bibliografía. Los compuestos de fórmula (37), en donde  $Z^1$  es como se describe en este documento, pueden reaccionar con compuestos de fórmula (36) en condiciones de acoplamiento de Stille conocidas por los expertos en la técnica y fácilmente disponibles en la bibliografía, para proporcionar los compuestos de fórmula (38). Los compuestos de fórmula (4), en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X$ ,  $m$  y  $n$  son como se describen en el presente documento, pueden reaccionar con compuestos de fórmula (38), en presencia de una base tal como, pero no limitada a carbonato de cesio, para proporcionar los compuestos de fórmula (39), que son representativos de los compuestos de fórmula (I). La reacción se realiza típicamente a una temperatura elevada en un disolvente tal como, pero no limitado a, *N,N*-dimetilacetamida.

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de los procedimientos y aspectos conceptuales de esta invención. Los compuestos ilustrados se nombraron utilizando ACD/ChemSketch versión 5.06 (5 de junio de 2001, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario), ACD/ChemSketch versión 12.01 (13 de mayo de 2009), Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario) o ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA). Los productos intermedios se nombraron usando ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA).

## Ejemplos

## EJEMPLO 1

20 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 1A

8-(Benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

25 A una solución de ácido 2-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxílico (6,8 g) y benzo[*d*]tiazol-2-amina (5,52 g) en diclorometano (80 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (9,4 g) y 4-dimetilaminopiridina (6 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (400 mL), se lavó con 5% de HCl acuoso, agua y salmuera y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 1B

30 Diclorhidrato de *N*-(benzo[*d*]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida

A una solución del EJEMPLO 1A (8,5 g) en diclorometano (80 mL) se añadió HCl 2 N en éter (80 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 1C

35 3-Bromo-6-cloropicolinato de terc-butilo

Se añadió cloruro de tosilo (7,7 g) a una solución de ácido 2-cloro-5-bromo picolinico (4 g) y piridina (9,2 mL) en t-butanol (33 mL) a 0°C. La reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 12 horas. Después se añadió NaHCO<sub>3</sub> (acuoso, saturado) y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Una filtración y evaporación del disolvente orgánico proporcionó el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

## EJEMPLO 1D

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-bromopicolinato de terc-butilo

El EJEMPLO 1C (0,736 g), el EJEMPLO 1B (1,62 g) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,1 g) se agitaron en 12 mL de N,N-dimetilacetamida a 120°C durante 12 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo y ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se lavó tres veces con ácido cítrico, una vez con agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y la concentración produjeron el material bruto, que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando 0-40% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 1E

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

Una mezcla del EJEMPLO 1D (0,113 g), 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,063 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,023 g) y CsF (0,091 g) en 1,2-dimetoxietano (2 mL) y metanol (1 mL), se calentaron a 120°C durante 30 minutos bajo condiciones de calentamiento en microondas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 35% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 1F

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El EJEMPLO 1E (100 mg) en diclorometano (3 mL) se trató con ácido trifluoroacético (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los elementos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC Prep utilizando el sistema de Gilson eluyendo con 20-80% de acetonitrilo en agua que contenía 0,1% v/v de ácido trifluoroacético. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,23-7,38 (m, 7H), 6,94 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 2

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 2A

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)piridina por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

## EJEMPLO 2B

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,87 (s, 1H), 8,70 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,34-7,50 (m, 6H), 6,97 (d, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,01 (t, 2H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 3

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 3A

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)piridina por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

#### 5 EJEMPLO 3B

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 3A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,70 (d, 2H), 8,62-8,63 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,85-7,62 (m, 3H), 7,34-7,50 (m, 5H), 6,95 (d, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 4

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(4-hidroxibencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

#### 15 EJEMPLO 4A

1-(Benciloxi)-4-(bromometil)benceno

20 Una mezcla de (4-(benciloxi)fenil)metanol (2,14 g) y bromuro de litio (1,0 g) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se enfrió a 0°C. A esta solución se añadió PBr<sub>3</sub> (1,0 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional, dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo 5% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

#### EJEMPLO 4B

1-(4-(Benciloxi)bencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

25 Una mezcla del EJEMPLO 4A (0,54 g) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,377 g) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se enfrió a 0°C. Se añadió a esta solución hidruro de sodio al 60% (0,096 g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional, dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 25% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

30

#### EJEMPLO 4C

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(4-(benciloxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO de 4B por 3-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)piridina en el EJEMPLO 1E.

#### EJEMPLO 4D

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(4-hidroxibencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

40 Una mezcla del EJEMPLO 4C (0,05 g) y paladio sobre carbono al 5% (0,1 g) en etanol (5 mL) se trató con un globo de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título.

#### EJEMPLO 4E

45 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(4-hidroxibencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 4D por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,08-7,12 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,69-6,73 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 2,99 (t, 2H).

## EJEMPLO 5

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 5A

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo (1-bromoetil)benceno por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

## EJEMPLO 5B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

- 10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5A por 3-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)piridina en el EJEMPLO 1E.

## EJEMPLO 5C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,79 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,55-7,56 (m, 1H), 7,24-7,30 (m, 4H), 7,17-7,20 (m, 3H), 6,97 (d, 1H), 5,54 (q, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,79 (t, 2H), 2,93 (t, 2H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 6

- 20 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 6A

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-(benciloxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

- 25 Una mezcla del EJEMPLO 4C (0,30 g) y (2-clorometoxi)etiltrimetilsilano (0,094 g) en tetrahidrofurano (4 mL) se trató con trietilamina (0,122 g) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional, dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 5% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

- 30 EJEMPLO 6B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(4-hidroxibencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 6A por el EJEMPLO 4C en el EJEMPLO 4D.

## EJEMPLO 6C

- 35 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

- 40 Una mezcla del EJEMPLO 6B (0,18 g), 2-(dimetilamino)etanol (0,102 g) y trifeniilfosfina (0,299 g) en tetrahidrofurano (3 mL) se agitó durante 5 minutos a 0°C. Se añadió a esta solución (E)-diacen-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (0,263 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando 5-50% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 6D

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

- 45 El EJEMPLO 6C (0,08 g) en diclorometano (3 mL) se trató con ácido trifluoroacético (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los elementos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC Prep utilizando un sistema Gilson eluyendo con 20-80% de acetonitrilo en 0,1% de

agua. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,55 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,93 (d, Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,26-4,28 (m, 2H), 3,85 (t, 2H), 2,97-2,99 (m, 2H), 2,83 (s, 6H).

## 5 EJEMPLO DE REFERENCIA 7

Ácido 3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-{8-[(5,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}piridin-2-carboxílico

### EJEMPLO 7A

2-(5-Bromo-6-(terc-butoxicarbonil)piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxilato de metilo

- 10 Una solución de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxilato de metilo (1,00 g), el EJEMPLO 1C (1,68 g) y carbonato de cesio (2,56 g) se agitaron juntos en N,N-dimetilacetamida (10 mL) a 110°C durante una noche. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (2 x 25 mL) y salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Una cromatografía con gel de sílice usando 1-30% de acetato de etilo en hexanos proporcionó el compuesto del título.

### 15 EJEMPLO 7B

2-(5-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-6-(terc-butoxicarbonil)piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 7A por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

### EJEMPLO 7C

Ácido 2-(5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-(terc-butoxicarbonil)piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxílico

- 20 A una solución del EJEMPLO 7B (0,565 g) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (2 mL) se añadió NaOH (1,292 mL, 1 M) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se inactivó con HCl 1 N acuoso (1,3 mL) y se diluyó con agua (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Una cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0,5% a 3% de metanol/diclorometano proporcionó el compuesto del título.

### 25 EJEMPLO 7D

3-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-6-(8-(5,6-difluorobenzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de terc-butilo

- 30 El EJEMPLO 7C (0,086 g), 5,6-difluorobenzo[d]tiazol-2-amina (0,034 g), clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (0,048 g) y 4-dimetilaminopiridina (0,041 g) se combinaron juntos en diclorometano (1 mL) y se agitaron durante una noche. La reacción se cargó sobre gel de sílice y se eluyó utilizando un gradiente de 0,25% a 2,0% de metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

### EJEMPLO 7E

Ácido 3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-{8-[(5,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}piridin-2-carboxílico

- 35 A una solución del EJEMPLO 7D (0,085 g) en diclorometano (0,5 mL) se añadió TFA (0,5 mL) y la reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se secó para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,98 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,93 - 7,83 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,58 (dd, 2H), 7,47 - 7,19 (m, 7H), 6,94 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 2,99 (t, 2H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 8

- 40 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(4-fluorofenil)etil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

### EJEMPLO 8A

1-(4-Fluorofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

- 45 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-(2-bromoetil)-4-fluorobenceno por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

### EJEMPLO 8B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 8A por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

5 EJEMPLO 8C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[2-(4-fluorofenil)etil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

Se añadió TFA (1 mL) al EJEMPLO 8B (0,040 g) en diclorometano (1 mL) y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se concentró, se disolvió en diclorometano y se cargó en gel de sílice y se eluyó usando un gradiente de 0,5% a 5% de metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 13,04 (s, 1H), 12,84 (s, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (t, 2H), 7,54 - 7,32 (m, 5H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 9

15 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 9A

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-bromopicolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 4C en el EJEMPLO 6A.

20 EJEMPLO 9B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y el EJEMPLO 9A por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

25 EJEMPLO 9C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

Una solución del EJEMPLO 9B (0,178 g), 1-(bromometil)-3-clorobenceno (0,080 g) y carbonato de cesio (0,170 g) se agitaron juntos en N,N-dimetilformamida (2 mL) a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y se lavó con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (1 mL) y se trató con TFA (1 mL) y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró, se disolvió en diclorometano y se cargó en gel de sílice y se eluyó usando un gradiente de 0,5% a 4% de metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,60 (dd, 2H), 7,53 - 7,28 (m, 7H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 10

Ácido 3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-[8-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 10A

40 3-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-6-(8-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el EJEMPLO 7D sustituyendo 5,6-difluorobenzo[d]tiazol-2-amina con 6-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina.

EJEMPLO 10B

45 Ácido 3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-[8-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el EJEMPLO 7E sustituyendo el EJEMPLO

7D con el EJEMPLO 10A. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,87 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,32 (m, 9H), 6,94 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 11

- 5 Ácido 3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 11A

3-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-6-(8-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)picolinato de terc-butilo

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el EJEMPLO 7D sustituyendo 5,6-difluorobenzo[d]tiazol-2-amina con 6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina.

EJEMPLO 11B

Ácido 3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)piridin-2-carboxílico

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el EJEMPLO 7E sustituyendo el EJEMPLO 7D con el EJEMPLO 11A. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,72 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 (dd, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,32 (m, 8H), 7,07 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,85 (m, 5 H), 2,99 (t, 2H).

EJEMPLO 12

- 20 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)-3-(1-bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 12A

1-Bencil-3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y bromuro de bencilo por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 12B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)-3-(1-bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

- 30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 12A por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 12C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)-3-(1-bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 12B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,44-7,49 (m, 3H), 7,31-7,39 (m, 4H), 7,27 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

EJEMPLO 13

- 40 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)-3-[1-(3-metilbencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 13A

1-(3-Metilbencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo bromuro de 3-metilbencilo por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

- 45 EJEMPLO 13B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(3-metilbencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 13A por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

5 EJEMPLO 13C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-metilbencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 13B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,60-7,83 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,34-7,50 (m, 5H), 7,22 (t, 1H), 7,02-7,10 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,94(s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,27 (s, 3H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 14

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

15 EJEMPLO 14A

1-(3-Metoxibencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo bromuro de 3-metoxibencilo por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 14B

20 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 14A por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 14C

25 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 14B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,84-6,86 (m, 1H), 6,79-6,80 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,94(s, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 15

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(4-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 15A

35 1-(4-Clorobencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-(bromometil)-4-clorobenceno por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 15B

40 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(4-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

45 Una solución del EJEMPLO 1D (0,205 g), el EJEMPLO 15A (0,165 g), fluoruro de cesio (0,197 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,030 g) se agitaron juntos en 1,2-dimetoxietano (1 mL) y metanol (0,5 mL) y se calentaron en un reactor de microondas Biotage Initiator a 120°C durante 30 minutos. La reacción se concentró, se cargó sobre gel de sílice y se eluyó usando un gradiente de 0,5% a 2,5% de metanol/diclorometano para proporcionar el éster correspondiente, que se disolvió en diclorometano (1 mL) y se trató con TFA (1 mL). Después de agitar durante una noche, la reacción se concentró, se cargó sobre gel de sílice y se eluyó usando un gradiente de 0,5% a 2,5% de metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm



12,85 (s, 2H), 8,04 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,52 - 7,31 (m, 6H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 16

5 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(benciloxi)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 16A

1-(Benciloxi)-3-(bromometil)benceno

El compuesto del título se preparó sustituyendo (3-(benciloxi)fenil)metanol por (4-(benciloxi)fenil)metanol en el EJEMPLO 4A.

10 EJEMPLO 16B

1-(3-(Benciloxi)bencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 16A por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 16C

15 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(3-(benciloxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 16B por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 16D

20 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(benciloxi)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 16C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,32-7,51 (m, 9H), 7,06 (d, 2H), 6,92-6,96 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,84-6,86 (m, 1H), 6,79-6,80 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

25 EJEMPLO DE REFERENCIA 17

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-hidroxibencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 16D por el EJEMPLO 4C en el EJEMPLO 4D. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,11 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,62-6,67 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 18

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

35 EJEMPLO 18A

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(3-(benciloxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 16C por el EJEMPLO 4C en el EJEMPLO 6A.

EJEMPLO 18B

40 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(3-hidroxibencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18A por el EJEMPLO 4C en el EJEMPLO 4D.

EJEMPLO 18C

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(3-(2-

(dimetilamino)etoxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 6B en el EJEMPLO 6C.

EJEMPLO 18D

5 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18C por el EJEMPLO 6C en el EJEMPLO 6D. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 3H), 6,89-6,96 (m, 3H), 6,85 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,25-4,28 (m, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,84 (s, 6H).

10 EJEMPLO 19

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 19A

1-Bencil-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y bromuro de bencilo por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 19B

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 19A por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

20 EJEMPLO 19C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 19B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,43-7,50 (m, 2H), 7,21-7,38 (m, 7H), 6,94 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,03 (s, 3H).

EJEMPLO 20

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 20A

30 1-Bencil-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó como un regioisómero menor usando el procedimiento descrito en el EJEMPLO 19A.

EJEMPLO 20B

35 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-bencil-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 20A por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 20C

40 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 20B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 5H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,08 (s, 3H).

45 EJEMPLO DE REFERENCIA 21

Ácido 3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-{8-[(7-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 21A

5 3-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-6-(8-(7-clorobenzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el EJEMPLO 7D sustituyendo 5,6-difluorobenzo[d]tiazol-2-amina con 4-clorobenzo[d]tiazol-2-amina.

## EJEMPLO 21B

10 Ácido 3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-{8-[(7-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el EJEMPLO 7E sustituyendo el EJEMPLO 7D con el EJEMPLO 21A. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,07 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,37 (m, 8H), 6,96 (d, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

## EJEMPLO 22

15 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 22A

2-(Pirrolidin-1-il)-6-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)piridina

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-(bromometil)-6-(pirrolidin-1-il)piridina por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

## EJEMPLO 22B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

25 El EJEMPLO 1D (0,100 g), el EJEMPLO 22A (0,094 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (10,22 mg) y carbonato de cesio (0,173 g) se agitaron juntos en N,N-dimetilformamida (0,6 mL), dioxano (0,4 mL) y agua (0,2 mL) y la reacción se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 100°C durante 1 hora. La reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y se lavó con agua (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Una cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano proporcionó el compuesto del título.

## EJEMPLO 22C

30 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 22B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65 - 7,32 (m, 7H), 6,95 (s, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,40 (tt, 4H), 3,00 (t, 2H), 1,94 (t, 4H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 23

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 23A

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

## EJEMPLO 23B

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 23B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,87 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,79-7,83 (m, 5H), 7,62 (d, 1H), 7,43-

7,53 (m, 5H), 7,30-7,39 (m, 3H), 7,01 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,02 (t, 2H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 24

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

5 EJEMPLO 24A

3-((4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-(bromometil)benzonitrilo por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 24B

10 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 24A por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 24C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 24B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,98 (d, 2H), 8,07 - 8,01 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82 - 7,68 (m, 4H), 7,65 - 7,53 (m, 4H), 7,51 - 7,31 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 25

20 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 25A

1-(2-Clorobencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-(bromometil)-2-clorobenceno por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

25 EJEMPLO 25B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-clorobencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 25A por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 25C

30 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 25B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,52 - 7,27 (m, 7H), 7,01 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

35 EJEMPLO DE REFERENCIA 26

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 26A

40 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)piridina por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 26B

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 26A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,87 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,61-7,62 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 3H), 7,11 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 27

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-3-ciano-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

10 EJEMPLO 27A

1-Bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo bromuro de bencilo por el EJEMPLO 4A y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 4B.

15 EJEMPLO 27B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-bencil-3-ciano-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 27A por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

20 EJEMPLO 27C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-3-ciano-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 27B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,29-7,39 (m, 7H), 7,05 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,02 (t, 2H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 28

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(naftalen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 28A

30 1-(Naftalen-2-ilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-(bromometil)naftaleno por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 28B

6-[8-(1,3-Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(naftalen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilato de terc-butilo

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 28A por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 28C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(naftalen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 28B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (400Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,83 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,78 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,36 (m, 4H), 6,94 (d, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 29

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

45 EJEMPLO 29A

3-Metil-5-(3-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)-1,2,4-oxadiazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 5-(3-(bromometil)fenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 29B

5 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 29A por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 29C

10 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 29B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (m, 2H), 8,08 - 7,97 (m, 4H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 4H), 7,51 - 7,31 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,40 (s, 3H).

EJEMPLO 30

15 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-bencil-3-(hidroximetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 30A

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinato de terc-butilo

20 Una mezcla del EJEMPLO 1D (1,2 g), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano 1,0 M en tetrahidrofurano (4,24 mL), trietilamina (0,92 mL) y diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) (0,087 g) en CH<sub>3</sub>CN (15 mL) se calentó a 100°C en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo adicional, dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 30B

1-Bencil-4-bromo-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo (1-bromometil)benceno por el EJEMPLO 4A y 4-bromo-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 30C

(1-Bencil-4-bromo-5-metil-1H-pirazol-3-il)metanol

35 El EJEMPLO 30B (0,281 g) en tetrahidrofurano (10 mL) se trató con LiAlH<sub>4</sub> 1,0 M en tetrahidrofurano (1,0 mL) a 0°C. Después de que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se inactivó mediante HCl acuoso 1,0 N. A continuación, se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo adicional, dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 30D

40 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-bencil-3-(hidroximetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 30A por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y el EJEMPLO 30C por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 30E

45 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-bencil-3-(hidroximetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 30D por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,87 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,56(d, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,31-7,39 (m, 7H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 1,97 (s, 3H).

5 EJEMPLO DE REFERENCIA 31

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(benciloxi)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 31A

1-(Benciloxi)-2-(bromometil)benceno

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo (2-(benciloxi)fenil)metanol por (4-(benciloxi)fenil)metanol en el EJEMPLO 4A.

EJEMPLO 31B

1-(2-(Benciloxi)bencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 31A por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

15 EJEMPLO 31C

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-(benciloxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 31B por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

20 EJEMPLO 31D

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(benciloxi)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 31C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79-7,80 (m, 2H), 7,61-7,63 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,40-7,50 (m, 4H), 7,25-7,38 (m, 6H), 7,09 (d, 2H), 6,98-7,00 (m, 1H), 6,89-9,94 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 2,98 (t, 2H).

25 EJEMPLO 32

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-[[6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico y ácido 6-(8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-metil-1-((6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

30 EJEMPLO 32A

2-((5-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)-6-(pirrolidin-1-il)piridina y 2-((3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)-6-(pirrolidin-1-il)piridina

35 Los compuestos del título se prepararon sustituyendo 2-(bromometil)-6-(pirrolidin-1-il)piridina por el EJEMPLO 4A y 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 4B. Los compuestos del título se aislaron como una mezcla 2:1 de los isómeros regioisómeros de pirazol y se utilizaron en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

EJEMPLO 32B

40 6-(8-(1,3-Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-metil-1-((6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxilato de terc-butilo y 6-(8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-metil-1-((6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxilato de terc-butilo

Los compuestos del título se prepararon sustituyendo el EJEMPLO 32A por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B. Los compuestos del título se aislaron como una mezcla 2:1 de los isómeros regioisómeros de pirazol.

EJEMPLO 32C

45 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-[[6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico y ácido 6-(8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-

il)-3-(3-metil-1-((6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

Los compuestos del título se prepararon sustituyendo el EJEMPLO 32B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. Los compuestos del título se aislaron como una mezcla 2:1 de los isómeros regioisómeros de pirazol. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,57 - 7,29 (m, 7H), 6,97 (d, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,02 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,39 (d, 4H), 3,17 (s, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,93 (m, 4H).

Pirazol isomérico: <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, DMSO) δ 12,86 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,57 - 7,29 (m, 6H), 6,97 (d, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,02 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,39 (d, 4H), 3,17 (s, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,93 (m, 4H).

10 EJEMPLO DE REFERENCIA 33

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-bencil-3-(etoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 33A

15 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-bencil-3-(etoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 30A por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y el EJEMPLO 30B por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 33B

20 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[l-bencil-3-(etoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 33A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,87 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,43-7,49 (m, 3H), 7,34-7,38 (m, 4H), 7,30 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,01-4,06 (m, 2H), 3,93-3,96 (m, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,05 (t, 3H).

25 EJEMPLO 34

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(dimetilamino)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 34A

N,N-Dimetil-3-((4-(4,4,5,5-tetrametil)-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)anilina

30 A una solución de (3-(dimetilamino)fenil)metanol (0,100 g), se añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,167 g) y cianometiltributilfosforano (0,208 g) y se agitó conjuntamente en tolueno (1 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche la reacción se cargó directamente sobre gel de sílice y se eluyó usando un gradiente de 5% a 35% de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 34B

35 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(3-(dimetilamino)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 34A por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 34C

40 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(dimetilamino)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 34B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 1H), 7,44 - 7,31 (m, 3H), 7,20 - 7,10 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,67 (d, 2H), 6,53 (t, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,87 (s, 6H).

45 EJEMPLO DE REFERENCIA 35

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-3-carboxi-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico



El EJEMPLO 33B (0,05 g) en dioxano (2 mL) y metanol (0,5 mL) se trató con NaOH 2,0 N acuoso (1 mL). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 hora. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC Prep de fase inversa utilizando el sistema Gilson. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,44-7,49 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 4H), 7,29 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,87 (t, 2H) 3,03 (t, 2H), 1,98 (s, 3H).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 36

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-hidroxibencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 31D por el EJEMPLO 4C en el EJEMPLO 4D. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,42-7,43 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 2H), 7,09-7,13 (m, 1H), 6,90-6,94 (m, 2H), 6,82-6,64 (m, 1H), 6,72-6,76 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 2,99 (t, 2H).

#### EJEMPLO 37

15 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

#### EJEMPLO 37A

1-(2,3-Dihidro-1H-inden-1-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo 2,3-dihidro-1H-inden-1-ol por (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

#### EJEMPLO 37B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 37A por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

25 EJEMPLO 37C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 37B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,84 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 1H), 7,44 - 7,31 (m, 4H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,95 - 5,82 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,21 - 3,06 (m, 1H), 3,06 - 2,84 (m, 3H), 2,68 - 2,54 (m, 1H), 2,40 (m 1H).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 38

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

35 EJEMPLO 38A

1-Fenetyl-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-feniletanol por (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

#### EJEMPLO 38B

40 6-[8-(1,3-Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 38A por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

#### EJEMPLO 38C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 38B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN

(500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,87 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,32 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 39

- 5 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3,4-dihidro-2H-croman-4-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 39A

1-(Croman-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil)-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo croman-4-ol por (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

- 10 EJEMPLO 39B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(croman-4-il)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 39A por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 39C

- 15 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3,4-dihidro-2H-croman-4-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 39B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,84 (s, 2H), 8,08 - 7,99 (m, 1H), 7,80 (t, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 2H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,44 - 7,31 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,90 - 6,78 (m, 3H), 5,65 (t, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,38 - 4,15 (m, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,41 - 2,18 (m, 2H).

20

EJEMPLO 40

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 40A

- 25 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-(benciloxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 31C por el EJEMPLO 4C en el EJEMPLO 6A.

EJEMPLO 40B

- 30 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-hidroxibencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 40A por el EJEMPLO 4C en el EJEMPLO 4D.

EJEMPLO 40C

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 40B por el EJEMPLO 6B en el EJEMPLO 6C.

EJEMPLO 40D

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

- 40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 40C por el EJEMPLO 6C en el EJEMPLO 6D. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,87 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61-7,63 (m, 2H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 3H), 7,10 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,94-6,99 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,35-4,36 (m, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,00 (t, 2H), 2,90 (s, 6H).

EJEMPLO 41

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-fluorobencil)-5-metil-1H-pirazol-4-

il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 41A

1-(2-Fluorobencil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y bromuro de 2-fluorobencilo por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 41B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-fluorobencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

- 10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 41A por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 41C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-fluorobencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 41B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 4H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,88-6,93 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,88-3,91 (m, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,12 (s, 3H).

EJEMPLO 42

- 20 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 42A

1-(Ciclohexilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo (bromometil)ciclohexano por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

- 25 EJEMPLO 42B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 42A por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 42C

- 30 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 42B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,91 (d, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,70 - 1,56 (m, 3H), 1,51 (d, 2H), 1,26 - 1,02 (m, 3H), 0,92 (m, 2H).

EJEMPLO 43

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 43A

- 40 1-(Ciclohexilmetil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y (bromometil)ciclohexano por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 43B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(ciclohexilmetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 43A por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

#### EJEMPLO 43C

5 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 43B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (s, 3H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,86 (s, 4H), 3,01 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,88 - 1,71 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,53 (d, 2H), 1,26 - 1,05 (m, 3H), 0,98 (t, 2H).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 44

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(4-([3-(dimetilamino)propil]amino)-3-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

15 N,N-dimetilpropano-1,3-diamina (50 mg) y el EJEMPLO 45B (90 mg) en tetrahidrofurano (10 mL) se trataron con trietilamina (0,1 mL) a 70°C durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró y el residuo bruto se disolvió en una mezcla de diclorometano (5 mL) y TFA (5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con un gradiente de 40%-80% de acetonitrilo en 0,1% de TFA en agua durante 40 minutos, para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,08 (s, 1H), 12,85 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,23 (t, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 2H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,05 - 3,15 (m, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,76 (d, 6H), 1,86 - 1,98 (m, 2H).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 45

25 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(4-fluoro-3-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

#### EJEMPLO 45A

1-(4-Fluoro-3-nitrobencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-(bromometil)-1-fluoro-2-nitrobenceno por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

#### EJEMPLO 45B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(4-fluoro-3-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 45A por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

#### EJEMPLO 45C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(4-fluoro-3-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 45B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,65 - 7,73 (m, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 3H), 7,45 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,36 (t, 2H), 6,95 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 46

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[2-(morfolin-4-il)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

#### EJEMPLO 46A

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-(2-morfolinoetoxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 40B por el EJEMPLO 6B y 2-morfolinoetanol por 2-(dimetilamino)etanol en el EJEMPLO 6C.

## EJEMPLO 46B

5 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[2-(morfolin-4-il)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 46A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,87 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 3H), 7,07-7,09 (m, 2H), 6,93-6,99 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,38-4,40 (m, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,60-3,63 (m, 2H), 3,00 (t, 2H).

## 10 EJEMPLO 47

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 47A

15 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-(3-(dimetilamino)propoxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 40B por el EJEMPLO 6B y 3-(dimetilamino)propan-1-ol por 2-(dimetilamino)etanol en el EJEMPLO 6C.

## EJEMPLO 47B

20 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 47A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,92-6,95 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,21-3,25 (m, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,09-2,14 (m, 2H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 48

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(piridin-4-ilmetoxi)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 48A

30 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-(piridin-4-ilmetoxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 40B por el EJEMPLO 6B y piridin-4-ilmetanol por 2-(dimetilamino)etanol en el EJEMPLO 6C.

## EJEMPLO 48B

35 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(piridin-4-ilmetoxi)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 48A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,84 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,71 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,42-7,43 (m, 1H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H), 6,96-6,98 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 2,99 (t, 2H).

## EJEMPLO 49

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

## 45 EJEMPLO 49A

1-(2-(Benciloxi)bencil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y el EJEMPLO 31A por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B. El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa utilizando un sistema Gilson.

## EJEMPLO 49B

- 5 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-(benciloxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 49A por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

## EJEMPLO 49C

- 10 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-(benciloxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 49B por el EJEMPLO 4C en el EJEMPLO 6A.

## EJEMPLO 49D

- 15 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-(hidroxibencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 49C por el EJEMPLO 4C en el EJEMPLO 4D.

## EJEMPLO 49E

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

- 20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 49D por el EJEMPLO 6B en el EJEMPLO 6C.

## EJEMPLO 49F

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 49E por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,55-7,64 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,43-7,50 (m, 3H), 7,29-7,39 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 6,93-6,98 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,36-4,39 (m, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,58 (d, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,93 (d, 6H), 2,09 (s, 3H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 50

- 30 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 50A

1-((Tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol por (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

- 35 EJEMPLO 50B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 50A por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

## EJEMPLO 50C

- 40 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

- 45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 50B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 2H), 8,06 - 8,01 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,99 (d, 2H), 3,83 (dt, 4H), 3,24 (td, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,01 (ddd, 1H), 1,46 - 1,31 (m, 2H), 1,22 (dd, 2H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 51

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 51A

5 1-(2-Bromobencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-bromo-2-(bromometil)benceno por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

## EJEMPLO 51B

N,N-Dimetil-3-(2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)prop-2-in-1-amina

10 El EJEMPLO 51A (0,11 g), N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (0,1 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,05 g), yoduro de cobre(I) (0,01 g) y trietilamina (0,3 mL) se suspendieron en N,N-dimetilformamida (2 mL) en un tubo de microondas de 5 mL. La mezcla se calentó a 110°C en un reactor de microondas (Biotage, Iniator) durante 30 minutos. Se añadió adicionalmente tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,05 g) y la mezcla se calentó en un reactor de microondas (Biotage, Iniator) a 120°C durante 1 hora. El producto bruto se filtró y se purificó por PrepHPLC (Gilson, C18, Phenomenex®, columna 250x21,2 mm) y se eluyó con 30-100% de CH<sub>3</sub>CN/agua con 0,1% de TFA para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 51C

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 51B por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

## EJEMPLO 51D

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 51C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,41 (m, 7H), 7,12 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,89 (s, 6H).

## EJEMPLO 52

30 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,3-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 52A

1-(2,3-Difluorobencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-(bromometil)-2,3-difluorobenceno por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

## EJEMPLO 52B

6-[8-(1,3-Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,3-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 52A por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

40 EJEMPLO 52C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,3-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 52B por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,87 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 53

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 53A

5 1-(3,5-Difluorobencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-(bromometil)-3,5-difluorobenceno por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 53B

10 6-[8-(1,3-Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 53A por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 53C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 53B por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,92 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 54

20 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,5-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 54A

1-(2,5-Difluorobencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-(bromometil)-2,5-difluorobenceno por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 54B

6-[8-(1,3-Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,5-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 54A por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

30 EJEMPLO 54C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,5-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 54B por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,87 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 55

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,6-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

40 EJEMPLO 55A

1-(2,6-Difluorobencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-(bromometil)-2,6-difluorobenceno por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 55B



6-[8-(1,3-Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,6-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 55A por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 55C

5 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,6-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 55B por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,14 (t, 2H), 6,93 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 56

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 56A

15 1-((Tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo (tetrahidro-2H-piran-3-il)metanol por (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 56B

20 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 56A por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 56C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 56B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 2H), 8,07 - 8,01 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,35 (dd, 3H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,00 (dd, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,75 - 3,64 (m, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,38 - 3,26 (m, 1H), 3,14 (dd, 1H), 3,00 (t, 2H), 2,02 (s, 1H), 1,61 (dd, 2H), 1,52 - 1,34 (m, 1H), 1,21 (d, 1H).

30 EJEMPLO 57

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 57A

1-(2-Nitrobencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-(bromometil)-2-nitrobenceno por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 57B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 57A por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 57C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 57B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN

(300 Mhz, dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,85 (s, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,47 (m, 8H), 6,96 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 58

5 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(bifenil-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 58A

1-Bifenil-3-ilmetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-(bromometil)bifenilo por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 58B

10 Éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(bifenil-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

15 El EJEMPLO 58A (76 mg) y el EJEMPLO 1D (100 mg) se añadieron a 1,4-dioxano (1,5 mL). Se añadió carbonato de sodio acuoso 2 M (0,265 mL). La solución se desgasificó y se lavó abundantemente con nitrógeno tres veces. Se añadió un aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio(II) (14 mg). La solución se desgasificó y se purgó con nitrógeno y después se calentó a 70°C durante 16 horas. La solución se enfrió, se añadió a agua, se extrajo con 50% de acetato de etilo en hexanos, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El material bruto se purificó sobre gel de sílice utilizando 30-50% de acetato de etilo en hexanos.

EJEMPLO 58C

20 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(bifenil-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 58B por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E.  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,84 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,66-7,53 (m, 6H), 7,51-7,32 (m, 8H), 7,23 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

25 EJEMPLO DE REFERENCIA 59

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 59A

1-Neopentil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo 2,2-dimetilpropan-1-ol por (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 59B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-neopentil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 59A por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 59C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 59B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C.  $^1\text{H}$  RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,08 - 12,70 (m, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (dd, 2H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,94 - 3,79 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 0,89 (s, 9H).

EJEMPLO 60

45 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-ciclohexiletal)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 60A

1-(2-Ciclohexiletil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo (2-bromoetil)ciclohexano por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 60B

- 5 6-[8-(1,3-Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-ciclohexiletil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 60A por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 60C

- 10 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-ciclohexiletil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 60B por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. <sup>1</sup>H RMN (400Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 12,87 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 1,66 (m, 7H), 1,15 (m, 4H), 0,90 (m, 2H).

- 15 EJEMPLO 61

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 61A

1-[3-(Trifluorometil)bencil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

- 20 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-(bromometil)-3-(trifluorometil)benceno por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 61B

6-[8-(1,3-Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilato de terc-butilo

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 61A por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 61C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

- 30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 61B por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. <sup>1</sup>H RMN (400Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 12,85 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,61 (m, 4H), 7,48 (m, 3H), 7,36 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 62

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(bifenil-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

- 35 EJEMPLO 62A

1-Bifenil-2-ilmetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-(bromometil)bifenilo por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 62B

- 40 Éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(bifenil-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 62A por el EJEMPLO 58A en el EJEMPLO 58B.

EJEMPLO 62C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(bifenil-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 62B por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68-7,65 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50-7,31 (m, 11H), 7,26 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 63

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclopentilmetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

10 EJEMPLO 63A

1-(Ciclopentilmetil)-1H-pirazol

15 Un matraz se cargó con pirazol (380 mg), (bromometil)ciclopentano (968 mg), bromuro de tetrabutilamonio (18 mg), 50% de NaOH acuoso (0,6 mL) y tolueno (1,5 mL) y la mezcla se calentó a 110°C durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre tolueno (3x 10 mL) y H<sub>2</sub>O (10 mL). Los extractos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 63B

1-(Ciclopentilmetil)-5-metil-1H-pirazol

20 Una solución del EJEMPLO 63A (727 mg) en tetrahidrofurano (10 mL) se enfrió a -45°C. Se añadió n-butil-litio (solución 2,3 M en hexanos, 2,52 mL) gota a gota durante 5 minutos. La reacción se agitó durante 1,5 horas, tiempo durante el cual la temperatura aumentó a -20°C. Se añadió yodometano (0,368 mL) gota a gota durante 3 minutos. La reacción se agitó durante 30 minutos entre -20 y -15°C. Se añadió agua (25 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 63C

25 4-Bromo-1-(ciclopentilmetil)-5-metil-1H-pirazol

30 El EJEMPLO 63B (570 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 mL) y se añadió N-bromosuccinimida (649 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió 10% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso (10 mL) y agua (20 mL) y la reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Una cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0 a 10% de acetato de etilo-hexanos durante 25 minutos) proporcionó el compuesto del título.

EJEMPLO 63D

1-(Ciclopentilmetil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

35 El EJEMPLO 63C (220 mg), bis(pinacolato)diboro (276 mg) y acetato de potasio (240 mg) se combinaron en N,N-dimetilformamida (3 mL) y la mezcla se desgasificó con N<sub>2</sub>. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) (44 mg), el recipiente de reacción se selló y la mezcla se calentó a 90°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre H<sub>2</sub>O (15 mL) y acetato de etilo y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los extractos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de 0 a 10% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

40 EJEMPLO 63E

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(ciclopentilmetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 63D por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 63F

45 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclopentilmetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 63E por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,70 - 12,88 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,41 - 7,52 (m, 3H), 7,32 - 7,39 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,94 (d, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,28 - 2,38 (m,

1H), 2,12 (s, 3H), 1,42 - 1,66 (m, 6H), 1,20 - 1,32 (m, 2H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 64

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-formilbencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

5 EJEMPLO 64A

3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-ilmetil]-benzaldehído

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-(bromometil)benzaldehído por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 64B

10 Éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-formilbencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 64A por el EJEMPLO 58A en el EJEMPLO 58B.

EJEMPLO 64C

15 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-formilbencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 64B por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s a, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87-7,78 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,63-7,54 (m, 3H), 7,51-7,32 (m, 5H), 6,95 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 65

20 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 65A

2-(2-Fenil-1,3-dioxolan-2-il)acetato de etilo

25 Una solución de 3-oxo-3-fenilpropanoato de etilo (23,74 g) en tolueno, etilenglicol (23,04 g) y ácido p-toluensulfónico (200 mg) en tolueno (300 mL) se agitó a reflujo con una trampa Dean-Stark durante 15 horas. La mezcla enfriada se vertió sobre bicarbonato sódico acuoso saturado (100 mL) y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título que se usó en la siguiente reacción sin una purificación adicional.

EJEMPLO 65B

30 2-(2-Fenil-1,3-dioxolan-2-il)acetaldehído

A una solución del EJEMPLO 65A (2,36 g) en tolueno (30 mL) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,5 M en tolueno, 8 mL) a -78°C. Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua. El precipitado se eliminó por filtración a través de tierra de diatomeas. El filtrado se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título.

35 EJEMPLO 65C

1-Bencil-2-(2-(2-fenil-1,3-dioxolan-2-il)etil)hidrazincarboxilato de terc-butilo

40 A una solución de 1-bencilhidrazincarboxilato de terc-butilo (2,3 g, preparado de acuerdo con Eur. J. Org. Chem. 2010, 3815-3822) y el EJEMPLO 65B (2 g) en diclorometano (30 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,3 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y se lavó con NaOH acuoso, agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y la evaporación del disolvente proporcionaron el producto esperado.

EJEMPLO 65D

1-Bencil-2-(3-oxo-3-fenilpropil)hidrazincarboxilato de terc-butilo

45 A una solución del EJEMPLO 65C (3,86 g) en acetona (5 mL) y agua (5 mL) se añadió p-toluensulfonato de piridinio (120 mg). La mezcla se agitó a 100°C en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 10 minutos. La mezcla

se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y la evaporación del disolvente proporcionaron el producto bruto que se usó sin una purificación adicional en la siguiente reacción.

## EJEMPLO 65E

## 5 1-Bencil-5-fenil-1H-pirazol

A una solución del EJEMPLO 65D (3,1 g) en diclorometano (10 mL) se añadió TFA (10 mL) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (300 mL) y se lavó con NaOH 2 N acuoso, agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se disolvió en dicloroetano (30 mL) y se añadió MnO<sub>2</sub> (2,5 g). La mezcla se agitó durante una noche. La filtración y la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título.

## EJEMPLO 65F

## 1-Bencil-4-yodo-5-fenil-1H-pirazol

A una solución del EJEMPLO 65E (270 mg) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió N-yodosuccinimida (259 mg). La mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con bisulfito de sodio acuoso, agua y salmuera. Las capas orgánicas se combinaron y la evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título.

## EJEMPLO 65G

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

A una mezcla del EJEMPLO 30A (200 mg) y el EJEMPLO 65F (118 mg) en dioxano (9 mL) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (19 mg) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 mL). La mezcla se purgó con argón y se agitó a 120°C en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y la evaporación del disolvente proporcionaron el producto bruto que se cargó en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con 20% de acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el producto crudo que se disolvió en diclorometano (3 mL) y TFA (3 mL) y se agitó durante una noche. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se cargó en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con 5% de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,91 (dd, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,29 (m, 8H), 7,14 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,20 (s, 1H), 3,78 (t, 2H), 3,11 (t, 2H)

## EJEMPLO 66

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 66A

1-((Tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo (tetrahydro-2H-piran-3-il)metanol por (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 1H-pirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

## EJEMPLO 66B

5-Metil-1-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 66A por el EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B.

## EJEMPLO 66C

4-Iodo-5-metil-1-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 66B por el EJEMPLO 65E en el EJEMPLO 65F.

## EJEMPLO 66D

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-metil-1-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

A una mezcla del EJEMPLO 30A (0,220 g), el EJEMPLO 66C (0,100 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,019 g) se añadió dioxano (3 mL) y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 mL). La reacción se desgasificó con nitró-

geno y después se calentó a 120°C durante 30 minutos. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (75 mL) y agua (75 mL) y se filtró para eliminar los sólidos. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0,5% a 3,0% de metanol/diclorometano, proporcionó el compuesto del título.

## 5 EJEMPLO 66E

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 66D por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d1H), 7,52 - 7,40 (m, 3H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,96 (d, 2H), 3,93 (ddd, 3H), 3,75 - 3,64 (m, 1H), 3,59 (dd, 1H), 3,46 - 3,29 (m, 1H), 3,16 (s, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,02 (s, 1H), 1,81 - 1,52 (m, 2H), 1,45 (ddd, 1H), 1,37 - 1,17 (m, 2H).

## EJEMPLO 67

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1-fenilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

## 15 EJEMPLO 67A

(1-Fenilciclohexil)metanol

20 A una solución de ácido 1-fenilciclohexanocarboxílico (1,32 g) en tetrahidrofurano (30 mL) a 0°C se añadió lentamente LiAlH<sub>4</sub> 2 M en tetrahidrofurano (6,46 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se enfrió a 0°C. Se añadió agua helada para detener la reacción. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaOH acuoso 1 N y agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 67B

1-((1-Fenilciclohexil)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 67A por (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

## EJEMPLO 67C

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((1-fenilciclohexil)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 67B por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

## EJEMPLO 67D

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1-fenilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 67C por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,39 - 7,51 (m, 4H), 7,32 - 7,39 (m, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,14 - 7,24 (m, 3H), 6,87 - 6,94 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,85 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,13 (s, 2H), 1,51 - 1,65 (m, 4H), 1,42 (s, 1H), 1,16 - 1,33 (m, 3H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 68

40 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{3-[(dimetilamino)metil]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 68A

Éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{3-[(dimetilamino)metil]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

45 El EJEMPLO 64B (100 mg) se disolvió en diclorometano (1 mL). Se añadió dimetilamina (2 M, 0,373 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (38 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de este tiempo se añadió dimetilamina (2 M, 0,373 mL) y triacetoxiborohidruro de sodio (38 mg) adicional y la solución se agitó durante otras 16 horas. Después, el material bruto se purificó sobre gel de sílice usando metanol al 20% (diclorometano).

## EJEMPLO 68B

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{3-[(dimetilamino)metil]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 68A por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E para aislar el compuesto del título como la mono sal de ácido trifluoroacético. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,84 (s a, 1H), 9,57 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,51-7,32 (m, 8H), 6,95 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,25 (d, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 69

- 10 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(metilsulfonyl)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 69A

1-(3-Metanosulfonyl-bencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-(bromometil)-3-(metilsulfonyl)benceno por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

- 15 EJEMPLO 69B

Éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(metilsulfonyl)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 69A por el EJEMPLO 58A en el EJEMPLO 58B.

## EJEMPLO 69C

- 20 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(metilsulfonyl)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 69B por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89-7,84 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65-7,61 (m, 3H), 7,56-7,37 (m, 4H), 6,96 (d, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,00 (t, 2H).

## EJEMPLO 70

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 70A

- 30 2-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)isoindolin-1,3-diona

Se suspendió 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (5 g) en dioxano (80 mL) y N,N-dimetilformamida (80 mL), después se añadió anhídrido ftálico (6 g) y la reacción se calentó a 120°C durante 4 días. La reacción se enfrió y se concentró. El material bruto se trituró con éter isopropílico/etanol 1/1 (30 mL) para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 70B

- 35 2-(1-(ciclohexilmetil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)isoindolin-1,3-diona

- 40 El EJEMPLO 70A (4,5 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (77 mL) y luego se añadió (bromometil)ciclohexano (4,0 g), seguido de hidruro de sodio al 95% (0,6 g). La reacción se calentó a 70°C durante 2 horas. Después se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 0-4% de acetato de etilo en diclorometano para proporcionar una mezcla del compuesto del título y el isómero 3-ciclopropilo.

## EJEMPLO 70C

1-(Ciclohexilmetil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina

- 45 El EJEMPLO 70B (1,4 g) se disolvió en etanol (70 mL) y después se añadió hidrato de hidrazina (1,1 mL) y la reacción se calentó a reflujo durante 40 minutos. Después, la reacción se enfrió y se filtró y el filtrado se concentró para



proporcionar el producto bruto. El compuesto del título se aisló mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 0,5-2,0% de metanol en diclorometano.

## EJEMPLO 70D

1-(Ciclohexilmetil)-5-ciclopropil-1H-pirazol

- 5 El EJEMPLO (415 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (12 mL), después se añadió nitrato de isoamilo (774 mg) y la reacción se calentó a 60°C durante una noche. Luego se enfrió la reacción, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 85/15 de hexanos/acetato de etilo.

## EJEMPLO 70E

4-Bromo-1-(ciclohexilmetil)-5-ciclopropil-1H-pirazol

- 10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 70D por el EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

## EJEMPLO 70F

1-(Ciclohexilmetil)-5-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 70E por el EJEMPLO 84C en el EJEMPLO 84D, excepto que el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando 5-12% de acetato de etilo en hexanos.

## EJEMPLO 70G

6-[8-(1,3-Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 70F por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

- 20 EJEMPLO 70H

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 70G por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (400Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s a, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,97 (d, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 1,60-1,69 (m, 7H), 1,16 (m, 3H), 0,98 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 0,25 (m, 2H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 71

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3,5-di-terc-butilbencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

- 30 EJEMPLO 71A

1-(3,5-Di-terc-butilbencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-(bromometil)-3,5-di-terc-butilbenceno por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

## EJEMPLO 71B

- 35 6-[8-(1,3-Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3,5-di-terc-butilbencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 71A por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

## EJEMPLO 71C

- 40 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3,5-di-terc-butilbencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 71B por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. <sup>1</sup>H RMN (400Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 1,24 (s, 18H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 72

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(morfolin-4-ilsulfonil)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 72A

- 5 4-{2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-ilmetil]-bencenosulfonil}-morfolina

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-(bromometil)-2-(fenilsulfonilmetil)benceno por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

## EJEMPLO 72B

- 10 Éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(morfolin-4-ilsulfonil)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 72A por el EJEMPLO 58A en el EJEMPLO 58B.

## EJEMPLO 72C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(morfolin-4-ilsulfonil)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 72B por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,84 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,65-7,52 (m, 5H), 7,51-7,32 (m, 5H), 6,97 (d, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 3,00 (t, 2H).

## EJEMPLO 73

- 20 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 73A

(4,4-Difluorociclohexil)metanol

- 25 A una solución de 4,4-difluorociclohexanocarboxilato de etilo (1,000 g) en éter dietílico (5 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (1,0 M en tetrahydrofurano) (6,24 mL) a 0°C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se enfrió a 0°C y se inactivó con agua (0,24 mL). Se añadió 15% de NaOH acuoso (0,24 mL) seguido de más agua (0,72 mL). La reacción se agitó durante 1 hora y se añadió sulfato de magnesio. La mezcla se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 73B

- 30 1-((4,4-Difluorociclohexil)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 73A por (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 1H-pirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

## EJEMPLO 73C

4-Bromo-1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

- 35 Una solución del EJEMPLO 73B (0,795 g) en tetrahydrofurano (15 mL) se enfrió a -40°C. Se añadió n-BuLi (1,6 M en hexanos, 2,98 mL) y la reacción se agitó durante 1 hora, a continuación, se añadió CH<sub>3</sub>I (0,298 mL) y la reacción se calentó a 0°C. La reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y se lavó con agua (25 mL) y salmuera (25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 mL) y N-bromosuccinimida (0,777 g). Después de 1 hora, la reacción se diluyó con acetato de etilo (75 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Una cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexanos/acetato de etilo proporcionó el compuesto del título.

## EJEMPLO 73D

1-((4,4-Difluorociclohexil)metil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

- 45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 73C por el EJEMPLO 84C en el EJEMPLO 84D.

## EJEMPLO 73E

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 73D por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

## 5 EJEMPLO 73F

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 73E por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56 - 7,40 (m, 3H), 7,36 (ddd, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,09 - 3,81 (m, 4H), 3,02 (d, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,79 (m, 7H), 1,25 (d, 2H).

10

## EJEMPLO 74

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(trifluorometil)ciclohexil]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

## 15 EJEMPLO 74A

(1-(Trifluorometil)ciclohexil)metanol

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido 1-trifluorometilciclohexanocarboxílico por ácido 1-fenilciclohexanocarboxílico en el EJEMPLO 67A.

## EJEMPLO 74B

## 20 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((1-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 74A por (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

## EJEMPLO 74C

## 25 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((1-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 74B por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

## EJEMPLO 74D

## 30 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(trifluorometil)ciclohexil]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 74C por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,87 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,69 - 7,73 (m, 2H), 7,57 - 7,63 (m, 2H), 7,45 - 7,51 (m, 1H), 7,41 - 7,44 (m, 1H), 7,36 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 1,46 - 1,73 (m, 9H), 1,17 - 1,32 (m, 1H).

## 35 EJEMPLO 75

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(difenilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 75A

1-benzohidril-4-bromo-1H-pirazol

40 Una solución de 4-bromo-1H-pirazol (0,294 g), (bromometilen)dibenceno (0,494 g) y trietilamina (0,418 mL) en tetrahidrofurano (5 mL) se agitó a 60°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 0-20% de acetato de etilo/hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 75B

## 45 3-(1-Benzohidril-1H-pirazol-4-il)-6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de terc-

butilo

5 Una suspensión del EJEMPLO 30A (100 mg), el EJEMPLO 75A (77 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (7,47 mg), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (7,16 mg) y fosfato de potasio (104 mg) en tetrahidrofurano (1,5 mL) y agua (0,500 mL) se calentó en condiciones de microondas (Biotage) a 80°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se separó, se secó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando 10-60% de acetato de etilo/hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 75C

10 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(difenilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

15 Una suspensión del EJEMPLO 75B (30 mg) e hidróxido de litio (2 mg) en tetrahidrofurano y metanol (2:1, 1 mL) se calentó a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl (0,2 mL, 1 M), se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando metanol al 0-5% de metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,14 (s, 1H), 12,87 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,44 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 5H), 7,19 (d, 4H), 6,93 (t, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,86 (t, 2H), 2,99 (t, 1H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 76

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(morfolin-4-il)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

20 EJEMPLO 76A

4-(2-((4-Bromo-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)morfolina

El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-bromo-1H-pirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y (2-morfolinofenil)metanol por (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 76B

25 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-morfolinobencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 76A por el EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

EJEMPLO 76C

30 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(morfolin-4-il)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 76B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 - 7,51 (m, 2H), 7,36 (t, 2H), 7,24 - 7,32 (m, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 1H), 7,02 - 7,10 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,86 - 6,92 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,72 - 3,78 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 2,78 - 2,86 (m, 4H).

35 EJEMPLO 77

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(morfolin-4-il)-1-fenilpropil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 77A

1-(3,3-Dimetoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol

40 A una solución de 1-bencil-1H-pirazol (0,653 g) en tetrahidrofurano (5 mL) enfriada a -78°C se añadió gota a gota n-butil-litio 1,6 M (2,84 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos y se añadió 2-cloro-1,1-dimetoxietano (0,517 mL) y se continuó agitando durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se inactivó con agua, se extrajo con éter, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 0-20% de acetato de etilo/hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

45

EJEMPLO 77B

4-Bromo-1-(3,3-dimetoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 77A por el EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

## EJEMPLO 77C

3-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-3-fenilpropanal

5 Una solución del EJEMPLO 77B (0,34 g) y ácido clorhídrico (2 mL) en tetrahidrofurano (3,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió de nuevo en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se usó en la siguiente etapa sin purificación.

## EJEMPLO 77D

4-(3-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-3-fenilpropil)morfolina

10 Una suspensión del EJEMPLO 77C (150 mg), morfolina (0,117 mL), ácido acético (0,062 mL) y MP-CNBH<sub>3</sub> de soporte sólido (Argonaut Technologies, 885 mg, 2,63 mmol/g) en diclorometano (4 mL) y metanol (2 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó por RP HPLC (30-100% de CH<sub>3</sub>CN/agua/0,1% de TFA) para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 77E

15 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(3-morfolino-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

20 Una suspensión del EJEMPLO 30A (100 mg), el EJEMPLO 77D (50 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (14 mg), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (24 mg) y fosfato de potasio (104 mg) en tetrahidrofurano (3 mL) y agua (1,5 mL), se calentó en condiciones de microondas (Biotage) a 140°C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se separó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando 10-60% de acetato de etilo/hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 77F

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(morfolin-4-il)-1-fenilpropil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 77E por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,29 - 7,39 (m, 7H), 6,95 (d, 1H), 5,57 (dd, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,96 (d, 4H), 3,82 - 3,90 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,46 (d, 2H), 3,04 - 3,17 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 2,76 - 2,93 (m, 2H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 78

30 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 78A

4-((4-Bromo-1H-pirazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-bromo-1H-pirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo por (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

## EJEMPLO 78B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 78A por el EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

## EJEMPLO 78C

40 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 78B por el EJEMPLO 75B en el EJEMPLO 75C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,58 - 13,32 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 - 7,51 (m, 1H), 7,39 - 7,44 (m, 1H), 7,36 (t, 2H), 6,93 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,80 - 4,04 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 2,69 (d, 2H), 1,86 - 2,02 (m, 1H), 1,45 (d, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,93 - 1,14 (m, 2H).

## EJEMPLO 79

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)-3-(5-metil-1-{2-[2-(morfolin-4-il)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 79A

## 5 1-(2-(Benciloxi)bencil)-4-iodo-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-metil-4-iodopirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 1-(benciloxi)-2-(bromometil)benceno por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

## EJEMPLO 79B

2-((4-Iodo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)fenol

10 En un matraz de fondo redondo de 20 mL, se añadió el EJEMPLO 79A (0,65 g) a diclorometano (5 mL) para proporcionar una solución. La solución se enfrió a 0°C y se añadió lentamente tribromoborano (1,7 mL, 1 M en hexano). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se añadió metanol (10 mL) lentamente. El disolvente se eliminó y el residuo se recogió en diclorometano y se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna SF25-40g Varian, Superflash), eluyendo con 0-30% de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título.

## 15 EJEMPLO 79C

El EJEMPLO 79B (0,05 g), 2-(morfolino)etanol (0,03 g), azodicarboxilato de di-terc-butilo (0,06 g) y trifenilfosfina (0,1 g) se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna SF25-40g Varian, Superflash), eluyendo con 0-10% de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

## 20 EJEMPLO 79D

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)-3-(5-metil-1-(2-(2-morfolinoetoxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 79C por el EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

## EJEMPLO 79E

## 25 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)-3-(5-metil-1-{2-[2-(morfolin-4-il)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 79D por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,84 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,36 (m, 6H), 7,08 (d, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,39 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,07 (d, 3H).

30

## EJEMPLO 80

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)-3-{1-[2-(dimetilamino)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 80A

## 35 (2-(Dimetilamino)fenil)metanol

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, (3-(dimetilamino)fenil)metanol (1 g) y paraformaldehído (2,5 g) se añadieron a ácido acético (150 mL) para proporcionar una suspensión. Se añadió lentamente cianoborohidruro de sodio (2,6 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentrar el disolvente, se añadió agua y acetato de etilo (1:1, 100 mL). Después de la separación, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 mL), NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2x 30 mL) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración y concentración, el residuo se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna SF40-80g Varian, Superflash), eluyendo con 0-20% de metanol/diclorometano, para proporcionar el compuesto del título.

40

## EJEMPLO 80B

## 45 2-((4-Iodo-1H-pirazol-1-il)metil)-N,N-dimetilanilina

El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-iodopirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y el EJEMPLO 80A por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

## EJEMPLO 80C

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-(dimetilamino)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 80B por el EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

## 5 EJEMPLO 80D

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(dimetilamino)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 80C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,37 (m, 6H), 7,03 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,71 (s, 6H).

## EJEMPLO 81

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-{2-[3-(morfolin-4-il)propoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

## 15 EJEMPLO 81A

4-(3-(2-((4-Iodo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)fenoxi)propil)morfolina

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-morfolinopropan-1-ol por 2-morfolinoetanol en el EJEMPLO 79C.

## EJEMPLO 81B

20 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-metil-1-(2-(3-morfolinopropoxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 81A por el EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

## EJEMPLO 81C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-{2-[3-(morfolin-4-il)propoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 81B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,44 (m, 9H), 6,95 (m, 3H), 6,60 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,95 (m, 4H), 3,57 (m, 4H), 3,36 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 2,07 (s, 3H).

## EJEMPLO 82

30 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-metil-1-[(1-metilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 82A

(1-Metilciclohexil)metanol

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido 1-metilciclohexanocarboxílico por 4,4-difluorociclohexanocarboxilato de etilo en el EJEMPLO 73A.

## EJEMPLO 82B

1-((1-Metilciclohexil)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 82A por (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 1H-pirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

## 40 EJEMPLO 82C

4-Bromo-5-metil-1-((1-metilciclohexil)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 82B por el EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B y sustituyendo después ese producto por el EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

## EJEMPLO 82D

5-Metil-1-((1-metilciclohexil)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 82C por el EJEMPLO 63C en el EJEMPLO 63D.

## EJEMPLO 82E

- 5 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-metil-1-((1-metilciclohexil)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

Una mezcla del EJEMPLO 1D (0,240 g), el EJEMPLO 82D (0,135 g), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (0,012 g), fosfato de potasio (0,315 g) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,022 g) se añadieron a N,N-dimetilformamida (0,6 mL), dioxano (0,4 mL) y agua (0,2 mL). La reacción se desgasificó con nitrógeno, se selló y se calentó a 110°C. Después de 3 horas la reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL). La reacción se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Una cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5% al 45% de acetato de etilo/hexanos durante 30 minutos proporcionó el compuesto del título.

## EJEMPLO 82F

- 15 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-metil-1-[(1-metilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 82E por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,85 (dt, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,45 - 7,30 (m, 5H), 7,01 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,89 (m, 4H), 3,12 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,49 (m, 10H), 0,96 (s, 3H).

- 20 EJEMPLO DE REFERENCIA 83

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 83A

4,4-Dimetil-2-(trifluorometilsulfonilo)ciclohex-1-encarboxilato de metilo

- 25 A una suspensión de NaH (17 g) lavado con hexano en diclorometano (700 mL), se añadió 5,5-dimetil-2-metoxycarbonilciclohexanona (38,5 g) gota a gota a 0°C. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se enfrió a -78°C y se añadió anhídrido trifluoroacético (40 mL). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

- 30 EJEMPLO 83B

2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-encarboxilato de metilo

- 35 El EJEMPLO 83A (62,15 g), ácido 4-clorofenilborónico (32,24 g), CsF (64 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (2 g) en 2:1 dimetoxietano/metanol (600 mL), se calentaron a 70°C durante 24 horas. La mezcla se concentró. Se añadió éter dietílico (4x 200 mL) y se filtró la mezcla. La solución de éter combinada se concentró para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 83C

(2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metanol

- 40 A una mezcla de LiBH<sub>4</sub> (13 g), el EJEMPLO 83B (53,8 g) y éter (400 mL), se añadió lentamente metanol (25 mL) mediante una jeringa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se inactivó con HCl 1 N con enfriamiento con hielo. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter (3 x 100 mL). Los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice con 0-30% de acetato de etilo/hexanos.

## EJEMPLO 83D

1-[2-(4-Cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

- 45 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (340 mg) y el EJEMPLO 83C (400 mg) se disolvieron en tolueno (12 mL). Se añadió cianometiltributilfosforano (462 mg) y la solución se mezcló a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando 10% de acetato de etilo en hexanos.



## EJEMPLO 83E

Éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 83D por el EJEMPLO 58A en el EJEMPLO 58B.

## 5 EJEMPLO 83F

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 83E por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s a, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51-7,31 (m, 10H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,05 (s a, 2H), 1,88 (t, 2H), 1,36 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

## EJEMPLO 84

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-5-etil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

## 15 EJEMPLO 84A

1-(Ciclohexilmetil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo (bromometil)ciclohexano por (bromometil)ciclopentano en el EJEMPLO 63A.

## EJEMPLO 84B

## 20 1-(Ciclohexilmetil)-5-etil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 84A por el EJEMPLO 63A y yoduro de etilo por iodoetano en el EJEMPLO 63B.

## EJEMPLO 84C

4-Bromo-1-(ciclohexilmetil)-5-etil-1H-pirazol

## 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 84B por el EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

## EJEMPLO 84D

1-(Ciclohexilmetil)-5-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El EJEMPLO 84C (225 mg) se colocó en un matraz y se desgasificó con N<sub>2</sub>. Se añadieron tetrahidrofurano (3 mL) y tolueno (2 mL) y la solución se enfrió a -78°C. Se añadió borato de triisopropilo (0,23 mL), seguido por una adición gota a gota de n-butillitio (2,3 M en hexanos, 0,6 mL) durante 5 minutos. La mezcla se agitó durante 10 minutos a -78°C y después se añadió una solución desgasificada de pinacol (135 mg) en tetrahidrofurano (1 mL) durante 2 minutos. Después de agitar durante 10 minutos a -78°C, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Después se añadió agua (0,07 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción bruta se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título.

## 35 EJEMPLO 84E

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(ciclohexilmetil)-5-etil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 84D por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

## EJEMPLO 84F

## 40 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-5-etil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 84E por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,87 (s, 1H), 12,61 - 12,90 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41 - 7,51 (m, 3H), 7,32 - 7,40 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,83 (d, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,54 (q, 2H), 1,76 - 1,93 (m, 1H), 1,58 - 1,72 (m, 3H), 1,52 (d, 2H), 1,08 - 1,25 (m, 3H), 0,96 (t, 3H),

0,89 - 1,05 (m, 2H).

EJEMPLO 85

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-(((1R,2R,5R)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-il)metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

5 EJEMPLO 85A

1-(((1R,2R,5R)-6,6-Dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo ((1R,2R,5R)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)metanol por (3-(dimetilamino)fenil)metanol y pirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 85B

10 1-(((1R,2R,5R)-6,6-Dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 85A por el EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B.

EJEMPLO 85C

4-Bromo-1-(((1R,2R,5R)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 85B por el EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

15 EJEMPLO 85D

1-(((1R,2R,5R)-6,6-Dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)metil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 85C por el EJEMPLO 84C en el EJEMPLO 84D.

EJEMPLO 85E

20 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(((1R,2R,5R)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 85D por el EJEMPLO 82D en el EJEMPLO 82E.

EJEMPLO 85F

25 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-(((1R,2R,5R)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-il)metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 85E por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 1H), 12,77 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (d, 2H), 3,84 (d, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,60 (t, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,41 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

30 EJEMPLO 86

EJEMPLO 86

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-(((1S,2R,5S)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-il)metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 86A

35 1-(((1S,2R,5S)-6,6-Dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo ((1S,2R,5S)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)metanol por (3-(dimetilamino)fenil)metanol y pirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 86B

1-(((1S,2R,5S)-6,6-Dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)metil)-5-metil-1H-pirazol

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 86A por el EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B.

EJEMPLO 86C

4-Bromo-1-(((1S,2R,5S)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 86B por el EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

EJEMPLO 86D

5 1-(((1S,2R,5S)-6,6-Dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)metil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 86C por el EJEMPLO 84C en el EJEMPLO 84D.

EJEMPLO 86E

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(((1S,2R,5S)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

10 Un recipiente de reacción se cargó con el EJEMPLO 1D (200 mg), el EJEMPLO 86D (183 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (18,30 mg), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (10,34 mg) y  $K_3PO_4$  (263 mg) y el recipiente se cerró herméticamente con una membrana y se purgó con  $N_2$ . Se añadió una mezcla burbujeada de dioxano (1 mL) y agua (1,000 mL) a los reactivos desgasificados y la mezcla se calentó a 110°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua (15 mL) y acetato de etilo (3x 20 mL). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ( $Na_2SO_4$ ), se filtraron y se concentraron. El compuesto del título se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de 0 a 50% de acetato de etilo/hexanos).

15

EJEMPLO 86F

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-(((1S,2R,5S)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-il)metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 85E por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C.  $^1H$  RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,86 (s, 1H), 12,56 - 13,01 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,40 - 7,52 (m, 3H), 7,30 - 7,40 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,91 - 4,09 (m, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,51 - 2,60 (m, 1H), 2,21 - 2,36 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,68 - 1,98 (m, 5H), 1,54 (s, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,85 (d, 1H).

25 EJEMPLO 87

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metilpropil)ciclohexil]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 87A

(1-Isobutilciclohexil)metanol

30 A una solución de diisopropilamida de litio (2,0 M, 7,74 mL) a -78°C se añadió ciclohexanocarboxilato de metilo (2,0 g) gota a gota como una solución en tetrahidrofurano (20 mL). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió 1-yodo-2-metilpropano (1,956 mL) gota a gota como una solución en tetrahidrofurano (1 mL). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se inactivó con HCl 1 N (25 mL) y se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo en éter dietílico (50 mL). La capa de éter se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en éter dietílico (25 mL) y se añadió hidruro de litio y aluminio (1,0 M en tetrahidrofurano, 16,88 mL) gota a gota. Después de agitar durante una noche, la reacción se inactivó con agua (0,65 mL), NaOH al 15% acuoso (0,65 mL), más agua (1,95 mL), a continuación se añadió sulfato de magnesio y la reacción se filtró y se concentró. El residuo se cargó sobre gel de sílice y se eluyó usando un gradiente de 3% a 20% de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título.

35

40 EJEMPLO 87B

1-((1-Isobutilciclohexil)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 87A por (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 87C

45 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metilpropil)ciclohexil]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El EJEMPLO 1D (0,150 g), el EJEMPLO 87B (0,119 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,019 g) y carbonato de cesio (0,259 g) se agitaron juntos en N,N-dimetilformamida (0,45 mL), dioxano (0,3 mL) y agua (0,15 mL) en un reactor de microondas a 120°C durante 15 minutos. La reacción se cargó sobre gel de sílice y se eluyó usando un

gradiente de 5% a 50%. Se recogió el éster correspondiente, se trató con diclorometano (0,5 mL) y TFA (0,5 mL) y se agitó durante una noche. La reacción se concentró, se cargó sobre gel de sílice y se eluyó utilizando un gradiente de 0,25% a 2,5% de metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,19 - 12,64 (m, 2H), 8,08 - 8,00 (m, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,66 - 7,57 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,37 (d, 3H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 1,90 - 1,68 (m, 1H), 1,28 (m, 10H), 1,19 - 1,09 (m, 2H), 0,91 (d, 6H).

## EJEMPLO 88

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietil)ciclohexil]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

## 10 EJEMPLO 88A

1-(2-Metoxietil)ciclohexanocarboxilato de metilo

A una solución enfriada (-78°C) de diisopropilamida de litio (2,0 M, 20 mL) en tetrahidrofurano (20 mL), se añadió ciclohexanocarboxilato de metilo (5,0 g) en tetrahidrofurano (30 mL). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y se añadió una solución de 1-bromo-2-metoxietano (5,86 g) en tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla se agitó durante una noche y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua (3x), salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y la evaporación del disolvente proporcionó el producto bruto que se usó en la siguiente reacción sin una purificación adicional.

## EJEMPLO 88B

## 20 (1-(2-Metoxietil)ciclohexil)metanol

Se añadió gota a gota una solución del EJEMPLO 88A (7,0 g) en éter dietílico (30 mL) a una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (1,32 g) en éter dietílico (50 mL). Una vez finalizada la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante 90 minutos. Después se enfrió a 0°C y se añadió NaOH 2 N (50 mL) lentamente. Cuando apareció un semisólido en el fondo del matraz, se añadió acetato de etilo (300 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La capa superior transparente se decantó y se añadió más acetato de etilo (200 mL) a la mezcla y se agitó durante otros 15 minutos. La capa orgánica superior se decantó y se combinó con la anterior. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 2 N acuoso, agua, salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título.

## EJEMPLO 88C

## 30 1-((1-(2-Metoxietil)ciclohexil)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 88B por (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

## EJEMPLO 88D

## 35 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietil)ciclohexil]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

A una mezcla del EJEMPLO 1D (162 mg) y el EJEMPLO 88C (100 mg) en dioxano (9 mL) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (17 mg) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 mL). La mezcla se purgó con argón y se agitó a 120°C en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y la evaporación del disolvente proporcionaron el producto bruto que se cargó en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con 20% de acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el producto que se disolvió en diclorometano (3 mL) y TFA (3 mL) y se agitó durante una noche. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se cargó en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con 5% de metanol en diclorometano para proporcionar el ácido puro. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,43 (m, 6H), 6,94 (d, 2H), 4,94 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,00 (t, 2H), 1,38 (m, 12H).

## EJEMPLO 89

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(2-metoxietoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

## 50 EJEMPLO 89A

4-Iodo-1-(2-(2-metoxietoxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-metoxietanol por 2-morfolinoetanol en el EJEMPLO 79C.

## EJEMPLO 89B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-(2-metoxietoxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 89A por el EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

## EJEMPLO 89C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(2-metoxietoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 89B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,35 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,69 (t, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,02 (t, 2H), 2,10 (s, 3H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 90

15 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{1-(2-metoxietil)ciclohexil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 90A

1-((1-(2-Metoxietil)ciclohexil)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 88B por (3-(dimetilamino)fenil)metanol y pirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

20 EJEMPLO 90B

1-((1-(2-Metoxietil)ciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 90A por el EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B.

## EJEMPLO 90C

4-Iodo-1-((1-(2-metoxietil)ciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 90B por el EJEMPLO 65E en el EJEMPLO 65F.

## EJEMPLO 90D

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{1-(2-metoxietil)ciclohexil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo primero el EJEMPLO 90C por el EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E y después sustituyendo el producto de esa reacción por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,40 (m, 8 H), 7,29 (s, 1H), 6,96 (d, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,88 (m, 4H), 3,37 (t, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,59 (t, 2H), 1,34 (m, 10 H).

## EJEMPLO 91

35 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1R,2R,4R)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 91A

1-((1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo (1R,2R,4R)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetanol por (3-(dimetilamino)fenil)metanol y pirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

40 EJEMPLO 91B

1-((1R,2R,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 91A por el EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B.

## EJEMPLO 91C

1-((1R,2R,4R)-Biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetil)-4-bromo-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 91B por el EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

## EJEMPLO 91D

5 1-((1R,2R,4R)-Biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 91C por el EJEMPLO 84C en el EJEMPLO 84D.

## EJEMPLO 91E

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((1R,2R,4R)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 91D por el EJEMPLO 86D en el EJEMPLO 86E.

## EJEMPLO 91F

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1R,2R,4R)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 91E por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,84 (s, 1H), 12,56 - 13,05 (s a, 1H), 7,79 (d, 1H) 8,04 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 2H), 7,32 - 7,40 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,25 (dd, 1H), 6,08 (dd, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,76 (dd, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,01 (t, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,54 - 2,59 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,75 - 1,85 (m, 1H), 1,33 (dd, 1H), 1,20 - 1,26 (m, 1H), 0,59 - 0,67 (m, 1H).

## EJEMPLO 92

20 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(3,3-dimetilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 92A

(3,3-Dimetilciclohexil)metanol

25 A una suspensión de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (3,26 g) en tetrahidrofurano (20 mL) a 0°C se añadió n-butil-litio (2,5 M, 5,94 mL) gota a gota. La reacción se agitó durante 15 minutos, a continuación se añadió gota a gota 3,3-dimetilciclohexanona (1,000 g) como una solución en tetrahidrofurano (3 mL). Después de la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se diluyó con éter dietílico (50 mL) y se lavó con HCl 1 N acuoso (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró.

30 Una cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 1% a 5% de acetato de etilo/hexanos proporcionó el éter vinílico. El material se disolvió en tetrahidrofurano (25 mL) y se añadió HCl (27,7 mL) y se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con éter dietílico (50 mL) y se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (10 mL) y se añadió borohidruro de sodio (0,090 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se diluyó con éter dietílico (50 mL) y se lavó con HCl 1 M acuoso (50 mL) y salmuera (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se

35 concentraron. Una cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5% al 30% de acetato de etilo/hexanos proporcionó el compuesto del título.

## EJEMPLO 92B

1-((3,3-Dimetilciclohexil)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 92A por (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

## EJEMPLO 92C

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((3,3-dimetilciclohexil)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 92B por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

## EJEMPLO 92D

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(3,3-dimetilciclohexil)metil]-1H-pirazol-

## 4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 92C por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,92 - 3,81 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 1,95 (s, 1H), 1,58 - 0,91 (m, 6H), 0,85 (m, 6H), 0,79 (d, 2H).

## EJEMPLO 93

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-metoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 93A

## 10 1-(3-Metoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-bromo-2-metoxietano por 2-cloro-1,1-dimetoxietano en el EJEMPLO 77A.

## EJEMPLO 93B

## 4-Iodo-1-(3-metoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol

## 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 93A por el EJEMPLO 66B en el EJEMPLO 66C.

## EJEMPLO 93C

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(3-metoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 93B por el EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

## 20 EJEMPLO 93D

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-metoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 93C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,39 - 7,44 (m, 1H), 7,25 - 7,39 (m, 7H), 6,94 (d, 1H), 5,51 (dd, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,09 - 3,24 (m, 5H), 2,99 (t, 2H), 2,53 - 2,62 (m, 1H), 2,24 - 2,38 (m, 1H).

## EJEMPLO 94

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(4-metoxi-1-fenilbutil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

## 30 EJEMPLO 94A

## 1-(4-Metoxi-1-fenilbutil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-bromo-3-metoxipropano por 2-cloro-1,1-dimetoxietano en el EJEMPLO 77A.

## EJEMPLO 94B

## 35 4-Iodo-1-(4-metoxi-1-fenilbutil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 94A por el EJEMPLO 65E en el EJEMPLO 65F.

## EJEMPLO 94C

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(4-metoxi-1-fenilbutil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

## 40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 94B por el EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

## EJEMPLO 94D

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(4-metoxi-1-fenilbutil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 94C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44 - 7,52 (m, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,21 - 7,39 (m, 7H), 6,93 (d, 1H), 5,41 (dd, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,24 - 2,40 (m, 1H), 2,03 - 2,19 (m, 1H). 1,27 - 1,47 (m, 2H).

5 EJEMPLO 95

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 95A

2-Fenil-2-(1H-pirazol-1-il)acetato de metilo

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo carbonato de dimetilo por 2-cloro-1,1-dimetoxietano en el EJEMPLO 77A.

EJEMPLO 95B

3-Bromo-2-fenil-2-(1H-pirazol-1-il)acetato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 95A por el EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

15 EJEMPLO 95C

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 95B por el EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

EJEMPLO 95D

20 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 95C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,31 - 7,51 (m, 9H), 6,93 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,99 (t, 2H).

25 EJEMPLO 96

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-ciclohexil-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 96A

1-(2-Ciclohexil-1-feniletíl)-1H-pirazol

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo bromuro de ciclohexilmetilo por 2-cloro-1,1-dimetoxietano en el EJEMPLO 77A.

EJEMPLO 96B

1-(2-Ciclohexil-1-feniletíl)-3-iodo-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 96A por el EJEMPLO 65E en el EJEMPLO 65F.

35 EJEMPLO 96C

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-ciclohexil-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 96B por el EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

EJEMPLO 96D

40 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-ciclohexil-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 96C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1H),



7,56 (s, 1H), 7,44 - 7,52 (m, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,22 - 7,40 (m, 7H), 6,94 (d, 1H), 5,51 (dd, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,15 - 2,32 (m, 1H), 1,85 - 1,99 (m, 1H), 1,80 (d, 1H), 1,48 - 1,71 (m, 4H), 0,86 - 1,14 (m, 6H).

## EJEMPLO 97

- 5 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(3-metoxipropil)ciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 97A

1-(3-Metoxipropil)ciclohexanocarboxilato de metilo

- 10 A una solución enfriada (-78°C) de diisopropilamida de litio (2,0 M, 12 mL) en tetrahidrofurano (10 mL), se añadió ciclohexanocarboxilato de metilo (1,42 g) en tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y se añadió una solución de 1-bromo-3-metoxipropano (1,73 g) en tetrahidrofurano (10 mL) a la mezcla. La mezcla se agitó durante una noche y la temperatura se dejó aumentar a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso y se extrajo con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua (3x), salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.  
15 La filtración y la evaporación del disolvente proporcionaron el producto bruto que se usó en la siguiente reacción sin una purificación adicional.

## EJEMPLO 97B

(1-(3-Metoxipropil)ciclohexil)metanol

- 20 Se añadió gota a gota una solución del EJEMPLO 97A (2,14 g) en éter dietílico (10 mL) a una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (0,380 g) en éter dietílico (20 mL). Una vez que terminó la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante 90 minutos y después se enfrió a 0°C. A continuación, se añadió lentamente NaOH (2 N, acuoso, 50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 mL) y se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título.

## EJEMPLO 97C

1-((1-(3-Metoxipropil)ciclohexil)metil)-1H-pirazol

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 97B por (3-(dimetilamino)fenil)metanol y pirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

## EJEMPLO 97D

1-((1-(3-Metoxipropil)ciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 97C por el EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B.

## EJEMPLO 97E

4-Bromo-1-((1-(3-metoxipropil)ciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 97D por el EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

## EJEMPLO 97F

- 35 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(3-metoxipropil)ciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo primero el EJEMPLO 97E por el EJEMPLO 86D en el EJEMPLO 86E y sustituyendo luego el producto de esa reacción por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,41 (m, 6 H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 3H), 3,88 (m, 4H), 3,27 (t, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,30 (m, 14H).

## EJEMPLO 98

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxil]bencil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 98A

4-Iodo-5-metil-1-(2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)bencil)-1H-pirazol

- 45 El compuesto del título se preparó sustituyendo (3-metiloxetan-3-il)metanol por 2-morfolinoetanol en el EJEMPLO

79C.

EJEMPLO 98B

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi]bencil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo primero el EJEMPLO 98A por el EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E y sustituyendo luego el producto de esa reacción por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,36 (m, 3H), 7,22 (t, 1H), 6,97 (t, 2H), 6,82 (t, 1H), 6,47 (d, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,01 (t, 2H), 2,06 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

10 EJEMPLO 99

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-metil-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 99A

4-Iodo-5-metil-1-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)bencil)-1H-pirazol

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol por 2-morfolinoetanol en el EJEMPLO 79C.

EJEMPLO 99B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-metil-1-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 99A por el EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

EJEMPLO 99C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-metil-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 99B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42 (m, 6H), 7,24 (t, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,85 (t, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (m, 7H), 3,32 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,36 (m, 2H).

EJEMPLO 100

30 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 100A

1-(2-((1,4-Dioxan-2-il)metoxi)bencil)-4-iodo-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo (1,4-dioxan-2-il)metanol por 2-morfolinoetanol en el EJEMPLO 79C.

EJEMPLO 100B

35 3-(1-(2-((1,4-Dioxan-2-il)metoxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 100A por el EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

EJEMPLO 100C

40 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 100B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42 (m, 6H), 7,24 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,96 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,83 (m, 5H), 3,65 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,10 (s, 3H).

45 EJEMPLO 101

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietoxi)ciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 101A

1-Oxaespiro[2.5]octano

- 5 A una solución de yoduro de trimetilsulfonio (35,7 g) en DMSO seco (300 mL) se añadió ciclohexanona (9,82 g) con agitación. La mezcla se llevó a una atmósfera de N<sub>2</sub> y se añadió lentamente una solución de terc-butóxido potásico (16,83 g) en DMSO seco (200 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (600 mL) y se extrajo con éter dietílico (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 101B

1-((4-Iodo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclohexanol

- 15 A una solución de 4-yodo-5-metil-1H-pirazol (2,08 g) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se añadió el EJEMPLO 101A (3,1 g) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,34 g). La mezcla se agitó a 120°C durante 5 minutos en un reactor de microondas Biotage Initiator. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (400 mL) y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se cargó en una columna de gel de sílice de 120 g y se eluyó con 10% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 101C

- 20 4-Iodo-1-((1-(2-metoxietoxi)ciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

- 25 A una solución del EJEMPLO 101B (260 mg) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió NaH (97 mg). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió 1-bromo-2-metoxietano (564 mg) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla se agitó después a reflujo durante 2 horas. Se añadió hexametilfosforamida (5 mL) y NaH adicional (200 mg) a la mezcla y la mezcla se agitó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El residuo, después de la filtración y la evaporación del disolvente, se cargó en una columna de 40 g y se eluyó con 20% de se añadió en hexano para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 101D

- 30 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietoxi)ciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo primero el EJEMPLO 101C por el EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E y sustituyendo luego el producto de esa reacción por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,40 (m, 6 H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,46 (m, 4H), 3,25 (m, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,14 (m, 3H), 1,33 (m, 10 H).

- 35 EJEMPLO DE REFERENCIA 102

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(4-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 102A

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-fenoxifenil)picolinato de terc-butilo

- 40 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido 4-fenoxifenilborónico por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

## EJEMPLO 102B

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(4-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico

- 45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 102A por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,31 - 7,50 (m, 8H), 7,15 (t, 1H), 6,97 - 7,05 (m, 5H), 4,98 (s, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,02 (t, 2H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 103

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(3-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 103A

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-fenoxifenil)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido 3-fenoxifenilborónico por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

## 5 EJEMPLO 103B

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(3-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 103A por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,33 - 7,50 (m, 7H), 7,08 - 7,17 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,90 - 6,99 (m, 3H), 4,98 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,01 (t, 2H).

## 10 EJEMPLO DE REFERENCIA 104

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(4-nitrofenoxi)fenil]piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 104A

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-bromopicolinato de metilo

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-bromo-6-cloropicolinato de metilo por 3-bromo-6-cloropicolinato de terc-butilo en el EJEMPLO 1D.

## EJEMPLO 104B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-nitrofenoxi)fenil)picolinato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 104A por el EJEMPLO 1D y ácido 3-(4-nitrofenoxi)fenilborónico por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

## 20 EJEMPLO 104C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(4-nitrofenoxi)fenil]piridin-2-carboxílico

25 A una solución a temperatura ambiente del EJEMPLO 104B (75 mg) en tetrahidrofurano (1,5 mL) y agua (0,5 mL) se añadió LiOH H<sub>2</sub>O (13 mg). La reacción se agitó durante una noche, se diluyó con 2 mL de agua y 2 mL de acetato de etilo y se acidificó a pH ~3 con solución de HCl acuoso al 10%. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 8 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,26 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,43 (m, 5H), 7,26 (d, 1H), 7,14 (m, 4H), 7,00 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,01 (t, 2H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 105

30 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(4-clorofenoxi)fenil]piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 105A

35 2-(3-(4-Clorofenoxi)fenil)4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (0,23 g), acetato de cobre(II) (0,19 g), trietilamina (0,218 g) y ácido 4-clorofenilborónico (0,237 g) se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se separó por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna SF25-40 g Varian, Superflash), eluyendo con 0-25% de acetato de etilo/hexano, para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 105B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-clorofenoxi)fenil)picolinato de terc-butilo

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 105A por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

## EJEMPLO 105C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(4-clorofenoxi)fenil]piridin-2-carboxílico

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 105B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,41 (m, 7H), 7,05 (m, 6H), 4,98 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,01 (t, 2H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 106

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(3-bencilfenil)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 106A

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-bencilfenil)picolinato de terc-butilo

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido 3-bencilfenilborónico por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

## EJEMPLO 106B

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(3-bencilfenil)piridin-2-carboxílico

- 10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 106A por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,87 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,41 - 7,50 (m, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 2H), 7,20 - 7,31 (m, 6H), 7,12 - 7,19 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,86 - 3,96 (m, 4H), 3,01 (t, 2H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 107

- 15 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexilmetil)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 107A

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-cloro-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido 3-cloro-2-metilfenilborónico por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

- 20 EJEMPLO 107B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(ciclohexilmetil)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo

- 25 Una mezcla del EJEMPLO 107A (60 mg), dicitclohexil(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)fosfina (RuPhos, 4,58 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (2,25 mg) en tetrahidrofurano (0,5 mL) y 1-metil-2-pirrolidinona (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos mientras se burbujeaba N<sub>2</sub> a través de la mezcla de reacción. A esta solución se añadió bromuro de (ciclohexilmetil)zinc(II) 0,5 M (0,393 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción en un tubo sellado, se calentó en un baño de aceite precalentado a 100°C durante una noche y se enfrió. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se diluyó con diclorometano. La capa de diclorometano se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con 5% de acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

- 30

## EJEMPLO 107C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexilmetil)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 107B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,42 - 7,49 (m, 3H), 7,32 - 7,40 (m, 2H), 7,02 - 7,06 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 4,98 (d, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,40 - 1,70 (m, 7H), 0,91 - 1,26 (m, 6H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 108

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(4-metil-3-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico

- 40 EJEMPLO 108A

4-Bromo-1-metil-2-fenoxibenceno

- 45 Una mezcla de 5-bromo-2-metilfenol (1,0 g), ácido fenilborónico (1,30 g), Cu(OAc)<sub>2</sub> (0,97 g) y trietilamina (2,98 mL) en diclorometano (50 mL) se agitó durante 4 días. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó cuatro veces con solución acuosa de NaOH 1 M y una vez con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando 2% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 108B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-metil-3-fenoxifenil)picolinato de terc-butilo

Una mezcla del EJEMPLO 30A (172 mg), el EJEMPLO 108A (74 mg) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) (10 mg) en dioxano (6 mL) y solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M acuoso (3 mL) se agitó a 60°C durante 18 horas. La mezcla se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando 2-20% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 108C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(4-metil-3-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 108B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido- d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s a, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 3H), 7,25 (dd, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,88 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,16 (s, 3H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 109

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-5-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 109A

2-Bromo-1-metil-4-fenoxibenceno

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-bromo-4-metilfenol por 5-bromo-2-metilfenol en el EJEMPLO 108A.

## EJEMPLO 109B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(2-metil-5-fenoxifenil)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 109A por el EJEMPLO 108A en el EJEMPLO 108B.

## EJEMPLO 109C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-5-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 109B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,55 (s a, 1H), 12,00 (s a, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,45 (dd, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,23 (dd, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,96 (m, 3H), 6,87 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,04 (s, 3H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 110

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 110A

1-Bromo-2-metil-3-fenoxibenceno

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-bromo-2-metilfenol por 5-bromo-2-metilfenol en el EJEMPLO 108A.

## EJEMPLO 110B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(2-metil-3-fenoxifenil)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 110A por el EJEMPLO 108A en el EJEMPLO 108B.

## EJEMPLO 110C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 110B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido- d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s a, 1H), 12,00 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,47 (dd, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,24 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,01 (dd, 2H), 6,90 (m, 3H), 4,99 (s, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 1,90 (s, 3H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 111

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-4-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico  
EJEMPLO 111A

1-Bromo-2-metil-4-fenoxibenceno

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol por 5-bromo-2-metilfenol en el EJEMPLO 108A.

EJEMPLO 111B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(2-metil-4-fenoxifenil)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 111A por el EJEMPLO 108A en el EJEMPLO 108B.

EJEMPLO 111C

10 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-4-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 111B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido- d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s a, 1H), 12,00 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,32-7,51 (m, 7H), 7,14 (t, 1H), 7,03 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 1,91 (s, 3H).

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 112

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexilmetoxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 112A

1-Bromo-3-ciclohexilmetoxi-2-metil-benceno

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo ciclohexilmetanol por (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 3-bromo-2-metilfenol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 112B

Éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexilmetoxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

25 El EJEMPLO 30A (125 mg), el EJEMPLO 112A (87 mg), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (29 mg) y carbonato de cesio (266 mg) se añadieron a un vial de microondas. Se añadieron N,N-dimetilformamida (0,9 mL), 1,4-dioxano (0,6 mL) y agua (0,3 mL). El vial se colocó en un reactor de microondas y se sometió a 120°C durante 15 minutos. Después se añadió la solución a agua y se extrajo con 30% de acetato de etilo en hexanos. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando 30% de acetato de etilo en hexanos.

30

EJEMPLO 112C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexilmetoxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 112B por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,50-7,32 (m, 5H), 7,08 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,77 (d, 2H), 3,03 (t, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,88-1,62 (m, 6H), 1,31-1,03 (m, 5H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 113

40 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[4-(ciclohexiloxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 113A

1-Bromo-4-ciclohexiloxi-2-metil-benceno

El compuesto del título se preparó sustituyendo ciclohexanol por (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 4-bromo-3-metilfenol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

45 EJEMPLO 113B

Éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[4-(ciclohexiloxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 113A por el EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

EJEMPLO 113C

5 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[4-(ciclohexiloxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 113B por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51-7,34 (m, 5H), 6,97-6,89 (m, 2H), 6,79 (dd, 1H), 6,71 (dd, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,78-1,62 (m, 2H), 1,58-1,20 (m, 6H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 114

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexiloxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 114A

15 1-Bromo-3-ciclohexiloxi-2-metil-benceno

El compuesto del título se preparó sustituyendo ciclohexanol por (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 3-bromo-2-metilfenol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 114B

20 Éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexiloxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 114A por el EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

EJEMPLO 114C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexiloxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 114B por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s a, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51-7,32 (m, 5H), 7,07 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,92 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,77-1,63 (m, 2H), 1,57-1,26 (m, 6H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 115

30 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[4-(ciclohexilmetoxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 115A

1-Bromo-4-ciclohexilmetoxi-2-metil-benceno

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo ciclohexilmetanol por (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 4-bromo-3-metilfenol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 115B

Éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[4-(ciclohexilmetoxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 115A por el EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

40 EJEMPLO 115C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[4-(ciclohexilmetoxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 115B por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51-7,32 (m, 5H), 6,96 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,75 (d, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,02 (s, 3H),



1,87-1,59 (m, 6H), 1,31-1,00 (m, 5H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 116

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-ciano-3-(ciclohexiloxi)fenil]piridin-2-carboxílico

5 EJEMPLO 116A

2-Bromo-6-(ciclohexiloxi)benzonitrilo

A una solución de ciclohexanol (0,275 g) se añadió N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió hidruro de sodio, (60%, 0,069 g). Después de 30 minutos, se añadió 2-bromo-6-fluorobenzonitrilo (0,500 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL), se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Una cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 3% a 10% de acetato de etilo/hexanos proporcionó el compuesto del título.

EJEMPLO 116B

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-ciano-3-(ciclohexiloxi)fenil]piridin-2-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo primero el EJEMPLO 116A por el EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B y sustituyendo luego el producto de esa reacción por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,79 (s, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,51 - 7,31 (m, 4H), 7,21 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,59 (s, 1H), 3,97 (d, 2H), 3,04 (s, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,71 (s, 2H), 1,62 - 1,26 (m, 6H).

20 EJEMPLO DE REFERENCIA 117

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-cloro-3-(ciclohexiloxi)fenil]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 117A

1-Bromo-2-cloro-3-(ciclohexiloxi)benceno

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo ciclohexanol por (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 3-bromo-2-clorofenol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 117B

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-cloro-3-(ciclohexiloxi)fenil]piridin-2-carboxílico

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo primero el EJEMPLO 117A por el EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B y sustituyendo luego el producto de esa reacción por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,79 (s, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,51 - 7,31 (m, 4H), 7,21 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,59 (s, 1H), 3,97 (d, 2H), 3,04 (s, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,71 (s, 2H), 1,62 - 1,26 (m, 6H).

35 EJEMPLO DE REFERENCIA 118

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexilamino)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 118A

(3-Bromo-2-metil-fenil)-ciclohexil-amina

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo ciclohexanona por el EJEMPLO 64B y 3-bromo-2-metilnilina por dimetilamina en el EJEMPLO 68A.

EJEMPLO 118B

Éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexilamino)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 118A por el EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

## EJEMPLO 118C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexilamino)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 118B por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s a, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,50-7,32 (m, 6H), 7,26-7,10 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,29 (s a, 1H), 3,03 (t, 2H), 2,08-1,83 (m, 2H), 1,96 (s a, 3H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 1H), 1,45-1,15 (m, 5H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 119

10 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexiloxi)-2-fluorofenil]piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 119A

1-Bromo-3-ciclohexiloxi-2-fluoro-benceno

El compuesto del título se preparó sustituyendo ciclohexanol por (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 3-bromo-2-fluorofenol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

## EJEMPLO 119B

Éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexiloxi)-2-fluorofenil]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 119A por el EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

## EJEMPLO 119C

20 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexiloxi)-2-fluorofenil]piridin-2-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 119B por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,51-7,32 (m, 5H), 7,15-6,99 (m, 2H), 6,80 (td, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,94 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 2H), 1,58-1,22 (m, 6H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 120

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 120A

30 1-Bromo-3-ciclohexiloxi-2-trifluorometil-benceno

35 Se añadió ciclohexanol (214 mg) a N,N-dimetilacetamida (10 mL) y se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 86 mg). La solución se mezcló a temperatura ambiente durante 15 minutos después de lo cual se añadió 1-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)benceno (400 mg). Después la solución se calentó a 100°C durante 1 hora. La solución se enfrió, se añadió a agua y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando 5% de acetato de etilo en hexanos.

## EJEMPLO 120B

Éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxílico

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 120A por el EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

## EJEMPLO 120C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxílico

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 120B por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s a, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,50-7,32 (m, 6H), 7,22 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,57 (m, 1H), 3,94 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,78-

1,63 (m, 2H), 1,60-1,18 (m, 6H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 121

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{3-[(3,3-dimetilciclohexil)oxi]-2-metilfenil}piridin-2-carboxílico

5 EJEMPLO 121A

1-Bromo-3-(3,3-dimetil-ciclohexiloxi)-2-metil-benceno

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3,3-dimetilciclohexanol por (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 3-bromo-2-metilfenol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 121B

10 Éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{3-[(3,3-dimetilciclohexil)oxi]-2-metilfenil}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 121A por el EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

EJEMPLO 121C

15 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{3-[(3,3-dimetilciclohexil)oxi]-2-metilfenil}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 121B por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s a, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,56-7,32 (m, 5H), 7,08 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,92 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,69-1,45 (m, 2H), 1,37-1,20 (m, 2H), 0,96 (s, 6H).

20 EJEMPLO DE REFERENCIA 122

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 122A

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-etinilpicolinato de terc-butilo

25 A un matraz de presión de 50 mL se añadió el EJEMPLO 1D (1,0 g), etiniltrimetilsilano (2,50 mL) y trietilamina (1,23 mL) en tetrahidrofurano (18 mL). Se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,124 g) y CuI (0,034 g) y el matraz se purgó con nitrógeno y se selló. La reacción se calentó a 85°C durante 36 horas, se enfrió y se pasó a través de un tapón de gel de sílice. Después de enjuagar el gel de sílice con diclorometano, los filtrados combinados se concentraron por evaporación rotatoria, se recogieron en tetrahidrofurano (20 mL). Se añadió gota a gota fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 1,48 mL) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitando durante 2 horas. Se añadió una solución saturada acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y la porción acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los componentes orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida de fase regular (Analogix, 0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

35 EJEMPLO 122B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)picolinato de terc-butilo

40 A un vial de 4 mL se añadió el EJEMPLO 122A (30 mg), bromuro de bencilo (10,05 mg) y NaN<sub>3</sub> (4,58 mg) en N,N-dimetilformamida (0,5 mL) y agua (0,12 mL). Se añadió ascorbato de sodio (1,7 mg) y sulfato de cobre (II) pentahidrato (0,733 mg) y la mezcla se calentó a 70°C durante una noche, se enfrió y se cromatografió mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase regular (Analogix, 0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 122C

45 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-carboxílico

A un matraz de fondo redondo de 10 mL se añadió el EJEMPLO 122B (150 mg) en diclorometano (2,3 mL). Se añadió TFA (1,2 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se eliminaron los elementos volátiles bajo una corriente de N<sub>2</sub>. El residuo se colocó en alto vacío durante 1 hora y después se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida

de fase regular (Analogix, 0-100% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,07 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51 - 7,27 (m, 9H), 6,98 (d, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,01 (t, 2H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 123

- 5 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-bencil-5-(etoxicarbonil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 123A

1-Bencil-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

- 10 5-Metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (1,1 g) y bromuro de bencilo (1,35 g) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se trató con NaH (95%, 0,5 g) durante una noche. La reacción se inactivó con agua helada. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 123B

1-Bencil-4-iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

- 15 A una solución del EJEMPLO 123A (564 mg) en acetona (8 mL) a 0°C se añadió N-yodosuccinimida (600 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con 50% de diclorometano en hexano para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 123C

- 20 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-bencil-5-(etoxicarbonil)-2-metil-1H-pirrol-3-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 123B por el EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

## EJEMPLO 123D

- 25 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-bencil-5-(etoxicarbonil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 123C por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,27 - 7,40 (m, 4H), 7,22 (t, 1H), 6,91 - 6,96 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,12 (q, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,19 (t, 3H).

- 30 EJEMPLO DE REFERENCIA 124

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-5-carboxi-2-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

- 35 El EJEMPLO 123D (30 mg) en tetrahydrofurano (3 mL) y metanol (3 mL) se trató con NaOH 2 N acuoso (3 mL) durante una noche. La mezcla se acidificó a un pH de 5 con HCl acuoso 1 M y se concentró. El residuo se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,41 - 7,53 (m, 3H), 7,27 - 7,39 (m, 4H), 7,22 (t, 1H), 6,91 - 6,97 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 1,99 (s, 3H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 125

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

- 40 EJEMPLO 125A

1-Bencil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol por 4-(4,4,5,5-tetrametil)-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y bromuro de bencilo por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

## EJEMPLO 125B

- 45 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-bencil-1H-pirrol-3-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 125A por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

## EJEMPLO 125C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 125B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,23 (m, 3H), 6,96 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,19 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,84 (t, 2H), 2,99 (t, 2H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 126

- 10 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 126A

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-tosil-1H-pirrol-3-il)picolinato de terc-butilo

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

## EJEMPLO 126B

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}piridin-2-carboxílico

- 20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 126A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,78 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,41 (m, 9H), 6,90 (d, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,37 (s, 3H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 127

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-benzoil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

- 25 EJEMPLO 127A

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3 benzoil-1H-pirrol-3-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo fenil(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-1-il)metanona por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

## EJEMPLO 127B

- 30 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-benzoil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 127A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,70 (m, 8H), 7,38 (m, 6H), 6,94 (d, 1H), 6,57 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,01 (t, 2H).

- 35 EJEMPLO DE REFERENCIA 128

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 128A

- 40 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-(fenilsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

## EJEMPLO 128B

- 45 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 128A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,83 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,76 (m, 3H), 7,63 (m, 3H), 7,41 (m, 6H), 6,91 (d, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 2,99 (t, 2H).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 129

- 5 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-5-ciano-2-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

#### EJEMPLO 129A

Ácido 1-bencil-4-iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

- 10 El EJEMPLO 123B (0,5 g) en tetrahidrofurano (20 mL) y metanol (10 mL) se trató con NaOH 2 N (10 mL) durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se acidificó a pH 5, se diluyó con agua (30 mL) y se concentró para eliminar el disolvente orgánico. Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio para proporcionar el compuesto del título.

#### EJEMPLO 129B

1-Bencil-4-iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

- 15 A una solución del EJEMPLO 129A (450 mg) en tetrahidrofurano (12 mL) a 0°C, se añadió carbonildiimidazol (642 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió hidróxido de amonio (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

- 20 EJEMPLO 129C

1-bencil-4-iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

- 25 A una solución del EJEMPLO 129B (400 mg) en N,N-dimetilformamida (6 mL) y piridina (0,6 mL) a 0°C, se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,31 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con acetato de etilo y se lavó a fondo con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

#### EJEMPLO 129D

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-bencil-5-ciano-2-metil-1H-pirrol-3-il)picolinato de terc-butilo

- 30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 129C por el EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

#### EJEMPLO 129E

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-5-ciano-2-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 129D por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,41 - 7,50 (m, 2H), 7,28 - 7,40 (m, 5H), 7,04 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,05 (s, 3H).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 130

- 40 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-ciano-1-(ciclohexilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico

#### EJEMPLO 130A

4-Iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el EJEMPLO 123B, reemplazando el EJEMPLO 123A con 5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo.

- 45 EJEMPLO 130B

Ácido 4-iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el EJEMPLO 129A y reemplazando el EJEMPLO 123B con el EJEMPLO 130A.

## EJEMPLO 130C

4-Iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el EJEMPLO 129B y reemplazando el EJEMPLO 129A con el EJEMPLO 130B.

## EJEMPLO 130D

4-Iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el EJEMPLO 129C, reemplazando el EJEMPLO 129B con el EJEMPLO 130C.

## EJEMPLO 130E

1-(Ciclohexilmetil)-4-iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

- 15 El EJEMPLO 130D (100 mg), (bromometil)ciclohexano (382 mg) y bromuro de tetrabutilamonio (159 mg) en N,N-dimetilformamida se trataron con hidruro de sodio (86 mg) y se agitaron a 50°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (40% de diclorometano en hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 130F

- 20 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-ciano-1-(ciclohexilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 130E por el EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

## EJEMPLO 130G

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-ciano-1-(ciclohexilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 130F por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41 - 7,52 (m, 3H), 7,31 - 7,40 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,80 - 3,94 (m, 4H), 3,01 (t, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,45 - 1,77 (m, 6H), 1,10 - 1,24 (m, 3H), 0,94 - 1,06 (m, 2H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 131

- 30 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-2-metil-1-[[1-(piperidin-1-il)ciclohexil]metil]-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 131A

(1-(Piperidin-1-il)ciclohexil)metanol

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido 1-fenilciclohexanocarboxílico con ácido 1-(piperidin-1-il)ciclohexanocarboxílico en el EJEMPLO 67A.

## EJEMPLO 131B

4-Iodo-5-metil-1-((1-(piperidin-1-il)ciclohexil)metil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 131A por (3-(dimetilamino)fenil)metanol y el EJEMPLO 130D por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

- 40 EJEMPLO 131C

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-ciano-2-metil-1-((1-(piperidin-1-il)ciclohexil)metil)-1H-pirrol-3-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 131B por el EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B

## EJEMPLO 131D

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-2-metil-1-[[1-(piperidin-1-il)ciclohexil]metil]-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 131C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,33 - 7,40 (m, 2H), 6,97 (d, 2H), 4,90 - 5,06 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,02 (t, 2H), 1,92 - 2,20 (m, 7H), 1,57 - 1,93 (m, 6H), 1,19 - 1,55 (m, 5H).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 132

Ácido 6,6'-bis[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3,3'-bipiridin-2,2'-dicarboxílico

#### EJEMPLO 132A

10 6,6'-bis(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3,3'-bipiridin-2,2'-dicarboxilato de di-terc-butilo

El compuesto del título se aisló durante la síntesis del EJEMPLO 79D como un subproducto.

#### EJEMPLO 132B

Ácido 6,6'-bis[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3,3'-bipiridin-2,2'-dicarboxílico

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 132A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,83 (s a, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,40 (m, 10H), 6,97 (d, 2H), 4,97 (s, 4H), 3,92 (t, 4H), 3,01 (t, 4H).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 133

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-bencil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-2-carboxílico

20 EJEMPLO 133A

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo clorhidrato de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina por el EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 75B.

25 EJEMPLO 133B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(2-bencil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)picolinato de terc-butilo

30 Una suspensión del EJEMPLO 133A (20 mg), benzaldehído (6,58 µL), MP-HBCN<sub>3</sub> (100 mg, 2,47 mmol/g), ácido acético (2 µL) en diclorometano (2 mL)/metanol (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con metanol/diclorometano, se concentró y se purificó por RP HPLC (C8, 30-100% de CH<sub>3</sub>CN/agua/0,1% de TFA) para proporcionar el compuesto del título.

#### EJEMPLO 133C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-bencil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-2-carboxílico

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 133B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,96 (s, 1H), 12,86 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,60 - 7,41 (m, 7H), 7,36 (m, 2H), 7,26 - 7,15 (m, 3H), 6,99 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,49 (d, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,43 - 3,28 (m, 2H), 3,10 (s, 2H), 3,02 (t, 2H).

#### EJEMPLO 134

40 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietil)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

#### EJEMPLO 134A

Cicloheptanocarboxilato de metilo

45 A una solución de 25,0 g de ácido cicloheptanocarboxílico en metanol (300 mL) se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (0,5 g) y la mezcla se agitó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se dilu-



yó con éter etílico (500 mL). La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 134B

1-(2-Metoxietil)cicloheptanocarboxilato de metilo

- 5 A una solución enfriada (-78°C) de diisopropilamida de litio (2,0 M, 6 mL) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió el EJEMPLO 134A (1,60 g) en tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y una solución de 1-bromo-2-metoxietano (1,73 g) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió a la mezcla. La mezcla se agitó durante una noche y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo con acetato de etilo (200 mL), se lavó con agua (3 veces) y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y la concentración dieron el producto bruto que se usó en la siguiente reacción sin una purificación adicional.

## EJEMPLO 134C

(1-(2-Metoxietil)cicloheptil)metanol

- 15 Se añadió gota a gota una solución del EJEMPLO 134B (2,25 g) en éter dietílico (10 mL) a una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (0,40 g) en éter dietílico (20 mL). Una vez terminada la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante 90 minutos y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente NaOH acuoso (2 N, 50 mL). Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y la concentración proporcionaron el compuesto del título.

## EJEMPLO 134D

1-((1-(2-Metoxietil)cicloheptil)metil)-1H-pirazol

- 20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 134C por (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 1H-pirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

## EJEMPLO 134E

1-((1-(3-Metoxipropil)cicloheptil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 134D por el EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B.

## EJEMPLO 134F

4-Iodo-1-((1-(2-metoxietil)cicloheptil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 134E por el EJEMPLO 65E en el EJEMPLO 65F.

## EJEMPLO 134G

- 30 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietil)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 134F por el EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 75B y después sustituyendo ese producto por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,40 (m, 6H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,43 (m, 16H)

## EJEMPLO DE REFERENCIA 135

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

- 40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 78B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,06 (s, 1H), 12,86 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,45 - 7,30 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,05 (d, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,25 (d, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,84 (dd, 2H), 2,10 (dd, 1H), 1,66 (d, 2H), 1,33 (td, 2H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 136

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 136A

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo picolinaldehído por benzaldehído en el EJEMPLO 133B.

EJEMPLO 136B

5 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 136A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,00 (s, 1H), 12,86 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,96 (td, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,68 - 7,56 (m, 3H), 7,55 - 7,42 (m, 3H), 7,36 (ddd, 2H), 7,21 (d, 3H), 7,00 (d, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,93 - 3,88 (m, 2H), 3,63 - 3,55 (m, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,02 (t, 2H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 137

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-(ciclohexilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 137A

15 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-[2-(ciclohexilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo ciclohexanocarbaldehído por benzaldehído en el EJEMPLO 133B.

EJEMPLO 137B

20 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-(ciclohexilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 137A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,97 (s, 1H), 12,87 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,52 - 7,42 (m, 2H), 7,36 (ddd, 2H), 7,22 (s, 3H), 7,00 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,58 (d, 1H), 4,30 (dd, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,55 (d, 2H), 3,40 - 3,25 (m, 2H), 3,18 (s, 1H), 3,12 - 2,98 (m, 4H), 1,96 - 1,55 (m, 6H), 1,32 - 1,12 (m, 2H), 1,09 - 0,89 (m, 2H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 138

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2'-(ciclohexiloxi)-3'-metil-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

EJEMPLO 138A

30 2-(Ciclohexiloxi)-4-iodo-3-metilpiridina

Ciclohexanol (0,501 g) en tetrahydrofurano (3,5 mL) se trató con NaH (0,1 g) hasta que cesó el desprendimiento gaseoso. Se añadió 2-fluoro-4-yodo-3-metilpiridina (0,237 g) en tetrahydrofurano (1,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y se inactivó con agua helada. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa y se eluyó con éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 138B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2'-(ciclohexiloxi)-3'-metil-3,4'-bipiridin-2-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 138A por el EJEMPLO 1D y el EJEMPLO 30A por el EJEMPLO 82D en el EJEMPLO 82E.

EJEMPLO 138C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2'-(ciclohexiloxi)-3'-metil-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 138B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,86-7,88 (m, 1H), 7,73-7,74 (m, 1H), 7,23-7,48 (m, 7H), 6,95 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 5,04-5,12 (m, 3H), 3,90-3,93 (m, 2H), 3,10-3,13 (m, 2H), 1,86-1,90 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,66-1,68 (m, 2H), 1,17-1,50 (m, 6H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 139

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2'-(ciclohexiloxi)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 139A

2-(Ciclohexiloxi)-4-iodopiridina

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-fluoro-4-iodo-piridina por 2-fluoro-4-iodo-3-metilpiridina en el EJEMPLO 138A.

## EJEMPLO 139B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2'-(ciclohexiloxi)-3,4'-bipiridin-2-carboxilato de terc-butilo

- 10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 139A por el EJEMPLO 1D y el EJEMPLO 30A por el EJEMPLO 82D en el EJEMPLO 82E.

## EJEMPLO 139C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2'-(ciclohexiloxi)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 139B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,89 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,01 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,02(s, 2H), 1,95-1,98 (m, 2H), 1,71-1,78 (m, 2H), 1,54-1,56 (m, 1H), 1,35-1,45 (m, 4H), 1,23-1,30 (m, 1H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 140

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2'-fenoxi-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 140A

4-Iodo-2-fenoxipiridina

- 25 Fenol (0,464 g) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se trató con hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0,057 g). Después de que cesara el desprendimiento de gases, se añadió 2-fluoro-4-yodopiridina (0,22 g) lentamente a la solución. La mezcla se calentó a 100°C durante una noche bajo atmósfera de nitrógeno, se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaOH acuoso. La capa orgánica se concentró y se purificó por TLC preparativa, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1).

## EJEMPLO 140B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2'-fenoxi-3,4'-bipiridin-2-carboxilato de terc-butilo

- 30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 140A por el EJEMPLO 1D y el EJEMPLO 30A por el EJEMPLO 82D en el EJEMPLO 82E.

## EJEMPLO 140C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2'-fenoxi-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 140B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,89 (s, 1H), 8,03-8,12 (m, 2H), 7,78 (t, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,34-7,49 (m, 6H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,13(d, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,95-5,06 (m, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,01-3,04 (m, 2H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 141

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 141A

1-Bencil-3-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina

- 45 A una solución de 3-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (500 mg) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió NaH (70 mg). La mezcla se agitó durante 50 minutos y se añadió gota a gota (bromometil)benceno (0,290 mL). La reacción se agitó durante 48 horas y se inactivó mediante la adición de agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía.

tografía en gel de sílice, eluyendo con 2:1 de hexano a acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 141B

1-Bencil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 141A por el EJEMPLO 84C en el EJEMPLO 84D.

5 EJEMPLO 141C

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-bencil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 141B por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 141D

10 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 141C por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (v s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,40-7,20 (m, 7H), 7,12 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,92 (t a, 2H), 3,03 (t a, 2H).

15

EJEMPLO DE REFERENCIA 142

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-fenoxi-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

EJEMPLO 142A

4-Iodo-3-metil-2-fenoxipiridina

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo fenol por ciclohexanol en el EJEMPLO 138A.

EJEMPLO 142B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3'-metil-2'-fenoxi-3,4'-bipiridin-2-carboxilato de terc-butilo

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 142A por el EJEMPLO 1D y el EJEMPLO 30A por el EJEMPLO 82D en el EJEMPLO 82E.

EJEMPLO 142C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-fenoxi-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 142B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,88 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,28-7,32 (m, 4H), 7,24-7,28 (m, 3H), 7,05-7,10 (m, 3H), 6,97 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,09-5,13 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

30

EJEMPLO DE REFERENCIA 143

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-[metil(fenil)amino]-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

35 EJEMPLO 143A

4-Iodo-N,3-dimetil-N-fenilpiridin-2-amina

2-Fluoro-4-yodo-3-metilpiridina (700 mg) en N-metilnilina (2,5 mL) se calentó a 180°C en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 18 horas. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con 0-100% de diclorometano en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

40 EJEMPLO 143B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3'-metil-2'-(metil(fenil)amino)-3,4'-bipiridin-2-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 143A por el EJEMPLO 1D y el EJEMPLO 30A por el

EJEMPLO 82D en el EJEMPLO 82E.

EJEMPLO 143C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-[metil(fenil)amino]-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 143B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,24 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,32-7,41 (m, 4H), 7,19-7,29 (m, 3H), 7,13-7,15 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,71-6,77 (m, 4H), 5,07-5,13 (m, 2H), 3,80-3,83 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 1,64 (s, 3H).

EJEMPLO 144

- 10 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 144A

1-(Metoximetil)ciclohexanocarboxilato de metilo

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo éter bromometilmetílico por 1-bromo-2-metoxietano y ciclohexanocarboxilato de metilo por el EJEMPLO 134A en el EJEMPLO 134B.

EJEMPLO 144B

(1-(Metoximetil)ciclohexil)metanol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 144A por el EJEMPLO 134B en el EJEMPLO 134C.

EJEMPLO 144C

- 20 1-((1-(Metoximetil)ciclohexil)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 144B por (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 1H-pirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 144D

1-((1-(Metoximetil)ciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 144C por el EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B.

EJEMPLO 144E

4-Iodo-1-((1-(metoximetil)ciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 144D por el EJEMPLO 65E en el EJEMPLO 65F.

EJEMPLO 144F

- 30 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 144E por el EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 75B y después sustituyendo ese producto por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,54 (m, 8H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,03 (m, 4H), 1,23 (m, 10H).

EJEMPLO 145

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3,3-dimetil-1-(morfolin-4-il)ciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 145A

- 40 1-Amino-3,3-dimetilciclohexanocarbonitrilo

A una solución de 3,3-dimetilciclohexanona (1,89 g) en agua (3,8 mL) y etanol (4,5 mL) se añadió cloruro de amonio (920 mg), seguido de solución de hidróxido de amonio concentrado (2 mL) y trimetilsilanocarbonitrilo (1,71 g). La reacción se calentó a 70°C durante 18 horas. La reacción se concentró hasta sequedad y se repartió entre agua y

cloruro de metileno. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno adicional (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 40% en éter de petróleo, para proporcionar el compuesto del título.

## 5 EJEMPLO 145B

## 1-Amino-3,3-dimetilciclohexanocarboxamida

Una solución del EJEMPLO 145A (4,6 g) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (9 mL) se calentó a 70°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 0°C en un baño de hielo y se diluyó con agua. El pH de la solución se ajustó a pH 7-8 mediante adición de solución de amoníaco acuoso concentrado. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 20 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

## EJEMPLO 145C

## 1-Amino-3,3-dimetilciclohexanocarboxilato de etilo

15 A una solución del EJEMPLO 145B (3,8 g) en agua (25 mL) se añadió ácido clorhídrico concentrado (25 mL). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 3 horas y después se evaporó hasta sequedad. El residuo (3,5 g) se disolvió en etanol (30 mL) y se añadió dicloruro de azufre (10 g). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante aproximadamente 18 horas, después de lo cual se concentró hasta sequedad. El residuo se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 25 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 2:1 éter de petróleo/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 145D

## 3,3-Dimetil-1-morfolinociclohexanocarboxilato de etilo

25 A una solución del EJEMPLO 145C (3,5 g) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se añadió 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (5,8 g) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,5 g). La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaCl (1 x 25 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 4:1 de solución de éter de petróleo/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título.

## 30 EJEMPLO 145E

## (3,3-Dimetil-1-morfolinociclohexil)metanol

35 A una solución enfriada (0°C) del EJEMPLO 145D (3,7 g) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (720 mg). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó por la adición secuencial de agua (0,8 mL) y solución acuosa de NaOH al 15% (2 mL). La mezcla se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la etapa posterior sin una purificación adicional.

## EJEMPLO 145F

## 4-(1-((1H-Pirazol-1-il)metil)-3,3-dimetilciclohexil)morfolina

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 145E por (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 1H-pirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

## EJEMPLO 145G

## 4-(1-((4-Bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-3,3-dimetilciclohexil)morfolina

45 Una solución del EJEMPLO 145F (0,53 g) en tetrahidrofurano (15 mL) se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota nBuLi (0,917 mL). La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y se añadió yodometano (0,155 mL). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (50 mL) y se lavó con agua (2 x 25 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 mL) y se trató con N-bromosuccinimida (0,136 g). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (50 mL) y se lavó con agua (2 x 25 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 75% de acetato de etilo en hexanos, para proporcionar el compuesto del título.

50

## EJEMPLO 145H

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3,3-dimetil-1-(morfolin-4-il)ciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

5 Una mezcla del EJEMPLO 30A (0,192 g), el EJEMPLO 145G (0,083 g), 1,3,5,7-tetrametil-6-tetradecano-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (9,25 mg), fosfato de potasio (0,167 g) y un aducto de cloroformo con tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,012 g) se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL) y agua (0,66 mL). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y después se calentó en condiciones de microondas (Biotage) a 140°C durante 5 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5% a 100% de acetato de etilo en hexano, para proporcionar el éster intermedio. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (0,5 mL) y se trató con TFA (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por RP-HPLC, eluyendo con 10% a 70% de acetonitrilo en agua que contenía 0,1% v/v de TFA, para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 12,85 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,58 - 7,41 (m, 4H), 7,41 - 7,30 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 4,97 (s, 3H), 4,57 (s, 6H), 4,02 (s, 1H), 3,90 (t, 2H), 3,81 - 3,31 (m, 3H), 3,02 (t, 2H), 2,73 (s, 1H), 2,20 (s, 2H), 2,01 - 1,39 (m, 4H), 1,33 - 0,70 (m, 6H).

## EJEMPLO 146

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietil)-3,3-dimetilciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

## 20 EJEMPLO 146A

2-(3,3-Dimetilciclohexiliden)-1,3-ditiano

A una solución de (1,3-ditiano-2-il)trimetilsilano (5,0 g) en tetrahidrofurano a -78°C se añadió n-butil-litio (1,6 M, 16,24 mL). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió 3,3-dimetilciclohexanona (3,3 g) como una solución en tetrahidrofurano y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (100 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Una cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0,13% a 2,5% de éter/hexanos proporcionó el compuesto del título.

## EJEMPLO 146B

3,3-Dimetilciclohexanocarboxilato de metilo

30 El EJEMPLO 146A (2,00 g) y sulfato de cobre(II) pentahidrato (6,56 g) en metanol (25 mL) se calentaron a 65°C y se agitaron durante una noche. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con éter y se concentró. El residuo se cargó sobre gel de sílice y se eluyó utilizando un gradiente de 2% a 20% de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 146C

35 1-(2-Metoxietil)-3,3-dimetilciclohexanocarboxilato de metilo

Se añadió una solución del EJEMPLO 146B (0,60 g) en tetrahidrofurano (5 mL) a diisopropilamida de litio (2,0 M, 2,10 mL) a -78°C. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió 1-bromo-2-metoxietano (0,64 g) y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con éter (75 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Una cromatografía en gel de sílice eluyendo con 1-20% de acetato de etilo en hexanos proporcionó el compuesto del título.

## EJEMPLO 146D

1-((1-(2-Metoxietil)-3,3-dimetilciclohexil)metil)-1H-pirazol

45 A una solución del EJEMPLO 146C (0,37 g) en éter dietílico (5 mL) se añadió gota a gota LiAlH<sub>4</sub> (1,0 M, 1,61 mL). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se inactivó con agua (0,062 mL), NaOH al 15% acuoso (0,062 mL) y después se añadió más agua (0,17 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se añadió sulfato de magnesio y la mezcla se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (5 mL), y se añadió 1H-pirazol (0,17 g) y cianometiltributilfosforano (0,47 g) y la mezcla se calentó a 85°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió, se cargó sobre gel de sílice y se eluyó con 1-10% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

## 50 EJEMPLO 146E

1-((1-(2-Metoxietil)-3,3-dimetilciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 146D por el EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B.

EJEMPLO 146F

4-Iodo-1-((1-(2-metoxietil)-3,3-dimetilciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 146E por el EJEMPLO 66B en el EJEMPLO 66C.

5 EJEMPLO 146G

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((1-(2-metoxietil)-3,3-dimetilciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 146F por el EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

EJEMPLO 146H

10 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietil)-3,3-dimetilciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 146G por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (dd, 2H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,36 (ddd, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,96 - 3,73 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,00 (dd, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,77 - 1,39 (m, 4H), 1,36 - 0,99 (m, 8H), 0,93 (d, 6H).

15

EJEMPLO 147

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(3-metoxipropil)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 147A

20 1-(3 -Metoxipropil)cicloheptanocarboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-bromo-3-metoxipropano por 1-bromo-2-metoxietano en el EJEMPLO 134B.

EJEMPLO 147B

(1-(3-Metoxipropil)cicloheptil)metanol

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 147A por el EJEMPLO 134B en el EJEMPLO 134C.

EJEMPLO 147C

1-((1-(3-Metoxipropil)cicloheptil)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 147B por (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 1H-pirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

30 EJEMPLO 147D

1-((1-(3-Metoxipropil)cicloheptil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 147C por el EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B.

EJEMPLO 147E

4-Iodo-1-((1-(3-metoxipropil)cicloheptil)metil)-5-metil-1H-pirazol

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 147D por el EJEMPLO 65E en el EJEMPLO 65F.

EJEMPLO 147F

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(3-metoxipropil)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 147E por el EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 75B y después sustituyendo ese producto por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,27 (t, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,39 (m, 18H).



## EJEMPLO 148

N-(1,3-Benzotiazol-2-il)-2-{5-(1-[[1-(2-metoxietil)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[(metilsulfonyl)carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida

- 5 A una disolución del EJEMPLO 134G (50 mg) en diclorometano (2 mL) se añadió metanosulfonamida (7,4 mg), clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (28 mg) y 4-dimetilaminopiridina (18 mg). La mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con 5% de metanol en diclorometano para proporcionar el producto puro. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,41 (m, 5H), 7,30 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,21 (m, 3H), 3,11 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,45 (m, 16H)

## 10 EJEMPLO 149

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 149A

1-((Tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo (tetrahydro-2H-piran-2-il)metanol por (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

## EJEMPLO 149B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

- 20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 149A por el EJEMPLO 82D en el EJEMPLO 82E.

## EJEMPLO 149C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 149B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,96 - 13,25 (m, 1H), 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,32 - 7,51 (m, 4H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,08 (d, 2H), 3,80 - 3,90 (m, 3H), 3,58 - 3,67 (m, 1H), 3,24 - 3,34 (m, 1H), 3,00 (t, 2H), 1,73 - 1,80 (m, 1H), 1,49 - 1,57 (m, 1H), 1,36 - 1,49 (m, 3H), 1,09 - 1,24 (m, 1H).

## EJEMPLO 150

- 30 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-(((1R,2R,3R,5S)-2-(2-metoxietil)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 150A

(1R,2R,3R,5S)-2-(2-Metoxietil)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptano-3-carbaldehído

- 35 A una solución de (1S,5R)-2-(2-metoxietil)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-eno (940 mg) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió gota a gota 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (0,5 M en tetrahidrofurano, 10,43 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche, después se enfrió a -35°C y después se colocó en una atmósfera de CO (1 atm). Se añadió gota a gota LiAl(OtBu)<sub>3</sub>H (1 M en tetrahidrofurano, 5,21 mL) durante 30 minutos. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas bajo CO (1 atm), durante las cuales la temperatura de reacción aumentó a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos, entonces el sistema se purgó con argón y se añadió una solución tampón (5,28 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y 6,86 g de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> en 20 mL de agua). El matraz se enfrió en un baño de enfriamiento a -10°C y la reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de solución acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% (2,2 mL), después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se separó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (3 x 75 mL). Después, la fase orgánica se lavó con 10% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (3 x 50 mL) y salmuera (50 mL), después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 50% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 150B

((1R,2R,3R,5S)-2-(2-Metoxietil)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metanol

A una solución del EJEMPLO 150A (407 mg) en tetrahidrofurano (10 mL), que se había enfriado en un baño de agua

a temperatura ambiente, se añadió gota a gota LAH (1,0 M en tetrahidrofurano, 2,3 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se inactivó con agua (25 mL). La suspensión resultante se filtró a través de tierra de diatomeas y la torta del filtro se lavó con éter (50 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter (2 x 25 mL). Los extractos se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin una purificación adicional.

## EJEMPLO 150C

1-(((1R,2R,3R,5S)-2-(2-Metoxietil)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 150B por (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

## EJEMPLO 150D

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(((1R,2R,3R,5S)-2-(2-metoxietil)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 150C por el EJEMPLO 82D en el EJEMPLO 82E.

## EJEMPLO 150E

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-(((1R,2R,3R,5S)-2-(2-metoxietil)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 150D por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ ppm 12,89 - 13,24 (m, 1H), 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,32 - 7,39 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,90 - 4,10 (m, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,20 - 3,31 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 2,19 - 2,31 (m, 2H), 1,81 - 1,93 (m, 3H), 1,71 - 1,80 (m, 1H), 1,47 - 1,63 (m, 2H), 1,31 - 1,44 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,75 (d, 1H).

## EJEMPLO 151

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietoxi)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 151A

1-Oxaespiro[2.6]nonano

A una mezcla de yoduro de trimetilsulfonio (35,7 g) en 300 mL de DMSO seco se añadió 11,2 g de cicloheptanona con agitación. Se añadió lentamente una solución de terc-butóxido potásico (16,83 g) en 200 mL de DMSO seco. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (600 mL) y se extrajo con éter dietílico (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto.

## EJEMPLO 151B

1-((4-Iodo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)cicloheptanol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 151A por el EJEMPLO 141A en el EJEMPLO 141B.

## EJEMPLO 151C

4-Iodo-1-((1-(2-metoxietoxi)cicloheptil)metil)-5-metil-1H-pirazol

A una solución del EJEMPLO 151B (356 mg) en *N,N*-dimetilacetamida (6 mL) se añadió NaH (128 mg, 60% en aceite mineral). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Después, se añadió 1-bromo-2-metoxietano (740 mg) a la mezcla, que se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración y la concentración, se usó el residuo que contenía el compuesto del título bruto en la siguiente reacción sin una purificación adicional.

## EJEMPLO 151D

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietoxi)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 151C por el EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 75B y

después sustituyendo ese producto por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,41 (m, 5H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,21 (m, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,43 (m, 14H).

## EJEMPLO 152

- 5 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[1-ciclohexil-3-(morfolin-4-il)propil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 152A

3-Ciclohexil-3-(1H-pirazol-1-il)propanal

- 10 Una solución de (E)-3-ciclohexilacrilaldehído (4,94 g) (preparada de acuerdo con Organic Letters (2011), 13(1), 70-73), 2-(bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-(trimetilsililoxi)metil)pirrolidina (0,712 g) y ácido 4-nitrobenzoico (0,124 mL) en tolueno (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añadió 1H-pirazol (1,622 g). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0-50% de acetato de etilo/hexanos).

## EJEMPLO 152B

- 15 4-(3-Ciclohexil-3-(1H-pirazol-1-il)propil)morfolina

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 152A por benzaldehído y morfolina por el EJEMPLO 133A en el EJEMPLO 133B.

## EJEMPLO 152C

4-(3-Ciclohexil-3-(5-metil-1H-pirazol-1-il)propil)morfolina

- 20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 152B por el EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B.

## EJEMPLO 152D

4-(3-(4-Bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)-3-ciclohexilpropil)morfolina

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 152C por el EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

## EJEMPLO 152E

- 25 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(1-ciclohexil-3-morfolinopropil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 152D por el EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

## EJEMPLO 152F

- 30 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[1-ciclohexil-3-(morfolin-4-il)propil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 152E por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 3H), 7,36 (dd, 3H), 6,97 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,00 - 3,85 (m, 5H), 3,58 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,31 - 2,18 (m, 2H), 1,93 - 1,69 (m, 4H), 1,60 (d, 2H), 1,28 - 0,79 (m, 8H).

- 35 EJEMPLO DE REFERENCIA 153

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-indazol-5-il)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 153A

1-Bencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol

- 40 El compuesto del título se preparó sustituyendo 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y bromuro de bencilo por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

## EJEMPLO 153B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-bencil-1H-indazol-5-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 153A por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

## EJEMPLO 153C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-indazol-5-il)piridin-2-carboxílico

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 153B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (v s a, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,62 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,39-7,20 (m, 8H), 6,99 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,91 (t a, 2H), 3,02 (t a, 2H).

## EJEMPLO 154

- 10 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 154A

4-Bromo-1-((tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo (tetrahydro-2H-piran-2-il)metanol por (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 4-bromo-1H-pirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

- 15 EJEMPLO 154B

4-Bromo-1-((tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazol

- 20 Una solución del EJEMPLO 154A (0,25 g) en tetrahydrofurano (2 mL) se enfrió a -78°C y se trató con diisopropilamida de litio (preparada a partir de diisopropilamina (0,12 g) y n-butillitio (0,77 mL, 1,6 M). Después de agitar durante 1 hora, se añadió yoduro de metilo (0,19 mL) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con éter (100 mL) y se lavó con agua (3 x 75 mL) y salmuera (75 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Una cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5% a 30% de acetato de etilo/hexanos proporcionó el compuesto del título.

## EJEMPLO 154C

- 25 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-metil-1-((tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154B por el EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

## EJEMPLO 154D

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

- 30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154C por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 3H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,15 - 3,76 (m, 5H), 3,73 - 3,55 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,01 (t, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,77 (m, 1H), 1,60 - 1,33 (m, 4H), 1,24 (m, 1H).

## EJEMPLO 155

- 35 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-((1-[3-(morfolin-4-il)propoxi]cicloheptil)metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 155A

1-((1-(Aliloxi)cicloheptil)metil)-4-iodo-5-metil-1H-pirazol

- 40 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-bromoprop-1-eno por 1-bromo-2-metoxietano en el EJEMPLO 151C.

## EJEMPLO 155B

3-(1-((4-Iodo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)cicloheptiloxi)propan-1-ol

- 45 A una solución del EJEMPLO 155A (1,7 g) en tetrahydrofurano (20 mL) se añadió una solución de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano-tetrahydrofurano 0,5 M (50 mL, 0,5 M) a 0°C. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, se añadió una solución de NaOH 0,5 M acuoso (30 mL) y 30% de solución

acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (5,5 mL). Después la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas, la reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (15 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de NaCl. Después la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró, el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con 10-50% de acetato de etilo en hexanos, para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 155C

3-(1-((4-Iodo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)cicloheptiloxi)propanal

A una solución del EJEMPLO 155B (393 mg) en diclorometano (20 mL) se añadió peryodinano de Dess-Martin (425 mg). Después la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, se añadió solución acuosa de NaOH 2 N (10 mL) y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada de NaCl. Después la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

## EJEMPLO 155D

4-(3-(1-((4-Iodo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)cicloheptiloxi)propil)morfolina

A una solución del EJEMPLO 155C (393 mg) en diclorometano (20 mL) se añadió morfolina (263 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (427 mg). Después, la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa de NaOH 2 N (10 mL) y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada de NaCl. Después la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se usó en la siguiente reacción sin una purificación adicional.

## EJEMPLO 155E

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-({1-[3-(morfolin-4-il)propoxi]cicloheptil}metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 155D por el EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 75B y después sustituyendo ese producto por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 1H), 9,28 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41 (m, 5H), 6,96 (d, 1H), 4,97 (m, 2H), 3,99 (m, 5H), 3,09 (m, 6H), 2,15 (m, 3H), 1,91 (s, 2H), 1,53 (m, 14H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 156

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-metil-3-[metil(fenil)amino]fenil]piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 156A

(3-Bromo-2-metil-fenil)-metil-fenil-amina

1,3-Dibromo-2-metilbenceno (5,01 g) y N-metilanilina (1,00 g) se añadieron a tolueno (65 mL). La solución se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces. Se añadieron carbonato de cesio (9,12 g), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,872 g) y acetato de paladio(II) (0,314 g). La solución se desgasificó y se purgó con nitrógeno y después se calentó a 85°C durante 72 horas. La solución se enfrió, se añadió a HCl acuoso 1 M y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El material bruto se purificó sobre gel de sílice utilizando 2% de acetato de etilo en hexanos.

## EJEMPLO 156B

Éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-metil-3-[metil(fenil)amino]fenil]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 156A por el EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

## EJEMPLO 156C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-metil-3-[metil(fenil)amino]fenil]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 156B por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,84 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,55-7,23 (m, 8H), 7,11 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 6,63 (t, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,99 (s a, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 1,80 (s, 3H).

## EJEMPLO 157

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1-metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 157A

## 5 3,3-Dimetil-1-((5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclohexanol

Una solución de n-butil-litio (2,5 M, 12,48 mL) en tetrahidrofurano (40 mL) se enfrió a -78°C y una solución de 1,5-dimetil-1H-pirazol (3,00 g) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió gota a gota. Después de agitar durante 1 hora, se añadió gota a gota una solución de 3,3-dimetilciclohexanona (3,94 g) en tetrahidrofurano (3 mL) y la reacción se dejó calentar a 0°C. Después de agitar durante 1 hora, la reacción se diluyó con éter (100 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Una cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 3% a 25% de acetato de etilo/hexanos proporcionó el compuesto del título.

## EJEMPLO 157B

1-((4-Bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-3,3-dimetilciclohexanol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 157A por el EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

## 15 EJEMPLO 157C

4-Bromo-1-((1-metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

Una solución del EJEMPLO 157B (0,62 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 mL) y se trató con NaH (0,062 g, 60% en aceite mineral). Después de 10 minutos, se añadió yodometano (0,16 mL). Después de 1 hora, se añadió adicionalmente hidruro de sodio (0,5 eq.) y yodometano (0,5 eq.) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se diluyó con éter (75 mL) y se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Una cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 1,5% a 15% de acetato de etilo/hexanos proporcionó el compuesto del título.

## EJEMPLO 157D

1-((1-Metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 157C por el EJEMPLO 84C en el EJEMPLO 84D.

## EJEMPLO 157E

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1-metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

30 Una solución de una relación 1:1 de 1,4-dioxano y agua se desgasificó con nitrógeno durante 45 minutos. Esta solución se añadió (5 mL) al EJEMPLO 1D (0,375 g), al EJEMPLO 157D (0,30 g), fosfato de potasio (0,62 g), un aducto de cloroformo con tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,021 g) y 1,3,5,7-tetrametil-6-tetradecano-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (0,034 g), se desgasificó, después se calentó a 90°C en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con éter (75 mL) y se lavó con agua (3 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Una cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10% a 50% de acetato de etilo/hexanos proporcionó el éster deseado. El éster se disolvió en diclorometano (1 mL) y se añadió TFA (1 mL) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, se cargó sobre un gel de sílice y se eluyó con un gradiente de 0,5% a 4% de metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,88 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 3H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,77 - 1,00 (m, 8H), 0,97 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 158

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[[(1S,2R,5S)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-il]metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 158A

## 45 (1S,2R,5S)-2-(Azidometil)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptano

(1S,2R,5S)-6,6-Dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)metanol (500 mg) se disolvió en diclorometano (15 mL). La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió trietilamina (0,633 mL), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,278 mL). La reacción se agitó durante 2 horas a 0°C y se transfirió a un embudo de separación y se lavó con HCl 1 N acuoso (15 mL), solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) y salmuera (15 mL), después se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se

concentró para proporcionar un aceite bruto, que se disolvió en N,N-dimetilformamida (7,5 mL). Se añadió azida de sodio (1054 mg) y la mezcla se calentó a 110°C durante 1,5 horas y se enfrió y se repartió entre agua (30 mL) y acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 50 a 100% de diclorometano en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 158B

1-(((1S,2R,5S)-6,6-Dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)metil)-5-metil-4-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol

El EJEMPLO 158A (200 mg), tributil-n-propilestaño (367 mg) y tolueno (1 mL) se combinaron en un recipiente de reacción sellado que se calentó a 130°C durante una noche. La mezcla de reacción se puso en la parte superior de una columna y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 20% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 158C

6-Amino-3-bromopicolinato de metilo

A una solución de ácido 6-amino-3-bromopicolínico (30 g) en acetato de etilo (300 mL) y metanol (300 mL), se añadió TMS-diazometano (70 mL, 2 M en hexanos) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días. La mezcla se concentró, se recogió en éter (500 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (dos veces) y salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 158D

3-Bromo-6-fluoropicolinato de metilo

A una solución de terafluoroborato de nitrosonio (17,8 g) en diclorometano (100 mL) a 5°C se añadió el EJEMPLO 158C (26,1 g) en diclorometano (250 mL) durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos adicionales a 5°C y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con tampón a pH 7 (100 mL) y después se neutralizó con carbonato de potasio sólido. La mezcla resultante se extrajo con éter (dos veces) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 1 a 10% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 158E

3-(1-(((1S,2R,5S)-6,6-Dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)metil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-6-fluoropicolinato de metilo

El EJEMPLO 158B (75 mg), el EJEMPLO 158D (35 mg) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8,8 mg) se combinaron en un tubo sellado con N,N-dimetilformamida (0,6 mL) y la mezcla se roció con nitrógeno y después se calentó a 100°C durante una noche. Se añadió KF acuoso saturado (2 mL) y acetato de etilo (2 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora, después se filtró a través de tierra de diatomeas, aclarando la torta de filtro con acetato de etilo (15 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 mL). Los extractos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron, después se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando de 0 a 50% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 158F

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(((1S,2R,5S)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)metil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)picolinato de metilo

El EJEMPLO 1B (30 mg), el EJEMPLO 158E (25 mg) y carbonato de cesio (26,0 µL) se combinaron en DMSO (336 µL) y la mezcla se calentó a 65°C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (3 x 10 mL) y agua (10 mL). Los extractos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron, después se purificaron por cromatografía ultrarrápida usando de 0 a 50% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 158G

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-(((1S,2R,5S)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-il)metil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El EJEMPLO 158F (18 mg) se disolvió en dioxano (1 mL) y se añadió LiOH acuoso 1 M (0,2 mL). La reacción se calentó a 60°C durante 3 horas, después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con HCl acuoso 1 N (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). Los extractos orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando de 0 a 10% de metanol en diclorometano, para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,65 - 12,94 (m a, 2H), 8,03 (d 1H),

7,79 (d, 1H), 7,60 - 7,67 (m, 2H), 7,41 - 7,51 (m, 2H), 7,31 - 7,40 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,16 - 4,31 (m, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,22 - 2,35 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,77 - 1,96 (m, 4H), 1,69 - 1,76 (m, 1H), 1,49 - 1,63 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,88 (d, 1H).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 159

- 5 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{3-[(3,3-dimetilciclohexil)(metil)amino]-2-metilfenil}piridin-2-carboxílico

#### EJEMPLO 159A

- 10 (3-Bromo-2-metil-fenil)-(3,3-dimetil-ciclohexil)-amina 3-Bromo-2-metil-anilina (1000 mg) y 3,3-dimetilciclohexanona (780 mg) se añadieron a diclorometano (25 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1367 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió adicionalmente 3,3-dimetilciclohexanona (780 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (1367 mg) y la mezcla se agitó durante otras 16 horas. Después, la mezcla se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El material bruto se purificó sobre gel de sílice utilizando 2,5% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

- 15 EJEMPLO 159B

- 20 (3-Bromo-2-metil-fenil)-(3,3-dimetil-ciclohexil)-metil-amina El EJEMPLO 159A (400 mg), yoduro de metilo (230 mg) y carbonato de potasio (224 mg) se añadieron a N,N-dimetilformamida (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se añadió a agua y se extrajo con éter dietílico. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título sin una purificación adicional.

#### EJEMPLO 159C

Éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{3-[(3,3-dimetilciclohexil)(metil)amino]-2-metilfenil}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 159B por el EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

- 25 EJEMPLO 159D

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{3-[(3,3-dimetilciclohexil)(metil)amino]-2-metilfenil}piridin-2-carboxílico

- 30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 159C por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,90 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,52-7,43 (m, 4H), 7,38 (m, 3H), 7,06-6,95 (m, 2H), 5,00 (s a, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,15-1,92 (m, 3H), 1,74-1,50 (m, 2H), 1,48-1,15 (m, 5H), 1,10-0,75 (m, 11H).

#### EJEMPLO 160

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-[[1-(morfolin-4-il)ciclohexil]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

- 35 EJEMPLO 160A

1-Morfolinociclohexanocarboxilato de etilo

- 40 Cloruro de hidrógeno de 1-aminociclohexancarboxilato de etilo (5,800 g), trietilamina (13,62 mL) y 1-bromo-2(2-bromoetoxi)etano (4,21 mL) se agitaron juntos en N,N-dimetilformamida (50 mL) a 95°C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 mL), se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Una cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5% a 25% de acetato de etilo/hexanos proporcionó el compuesto del título.

#### EJEMPLO 160B

(1-Morfolinociclohexil)metanol

- 45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 160A por 4,4-difluorociclohexancarboxilato de etilo en el EJEMPLO 73A.

#### EJEMPLO 160C

4-(1-((1H-Pirazol-1-il)metil)ciclohexil)morfolina



El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 160B por (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 1H-pirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 160D

4-(1-((5-Metil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclohexil)morfolina

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 160C por el EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B.

EJEMPLO 160E

4-(1-((4-Bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclohexil)morfolina

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 160D por el EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

EJEMPLO 160F

- 10 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-metil-1-((1-morfolinociclohexil)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 160E por el EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

EJEMPLO 160G

- 15 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-[(1-(morfolin-4-il)ciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 160F por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 2H), 9,50 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,57 - 7,41 (m, 4H), 7,41 - 7,30 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,10 - 3,51 (m, 8H), 2,95 (m, 6H), 2,42 - 2,03 (m, 4H), 2,00 - 0,97 (m, 8H).

- 20 EJEMPLO DE REFERENCIA 161

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2'-[ciclohexil(metil)amino]-3'-metil-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

EJEMPLO 161A

N-ciclohexil-4-yodo-N,3-dimetilpiridin-2-amina

- 25 2-Fluoro-4-yodo-3-metilpiridina (700 mg) en N-metilciclohexanamina (2,2 mL) se calentó a 180°C en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 18 horas. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con 0-100% de diclorometano en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 161B

- 30 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2'-(ciclohexil(metil)amino)-3'-metil-3,4'-bipiridin-2-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 161A por el EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

EJEMPLO 161C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2'-[ciclohexil(metil)amino]-3'-metil-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 161B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,90 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,44 - 7,51 (m, 2H), 7,32 - 7,42 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,44 (t, 1H), 3,05 (t, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,69 (d, 7H), 1,31 (d, 2H), 1,12 (q, 1H)

EJEMPLO 162

- 40 N-(1,3-Benzotiazol-2-il)-2-(5-{1-[(1-metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-[(metilsulfonil)carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida

- 45 Una solución del EJEMPLO 157E (0,051 g), metanosulfonamida (0,015 g), clorhidrato HCl de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (0,037 g) y 4-dimetilaminopiridina (0,019 g) se agitaron conjuntamente en diclorometano (1 mL) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se cargó sobre gel de sílice y se eluyó usando un gradiente de 0,5% a 3,25% de metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H

RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,84 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,56 - 7,41 (m, 3H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,71 (d, 1H), 1,58 - 1,00 (m, 7H), 0,96 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).

## EJEMPLO 163

- 5 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-metil-1-[(1-metilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 163A

Ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxílico

- 10 A una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxílico (2,25 g) y tetrametiletilendiamina (1,347 mL) en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió gota a gota t-butil-litio (1,6 M, 15,21 mL) a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 40 minutos. A la mezcla resultante se añadió yodometano (5,07 mL) gota a gota y la mezcla se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 3 horas, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (150 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (40 mL x 3), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en matraz (gel de sílice, 10% de metanol/diclorometano).

## EJEMPLO 163B

8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

- 20 Una mezcla del EJEMPLO 163A (400 mg), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio (714 mg), trietilamina (0,383 mL) y benzo[d]tiazol-2-amina (247 mg) en diclorometano (10 mL) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con salmuera (30 mL x 3), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1).

## EJEMPLO 163C

N-(Benzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida

- 25 Una solución del EJEMPLO 163B (150 mg) en diclorometano (10 mL) se trató con TFA (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a  $30^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado acuoso, salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, diclorometano/metanol=10/1).

## EJEMPLO 163D

- 30 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-bromopicolinato de metilo

- 35 Una solución del EJEMPLO 163C (1 g), 3-bromo-6-fluoropicolinato de metilo (0,715 g) y trietilamina (0,775 mL) en 12 mL de DMSO se calentó a  $70^\circ\text{C}$  durante una noche seguido de calentamiento a  $105^\circ\text{C}$  durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 5-25% de acetato de etilo/hexanos).

## EJEMPLO 163E

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-metil-1-[(1-metilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il)picolinato de metilo

- 40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 163D por el EJEMPLO 77D y el EJEMPLO 82D por el EJEMPLO 30A en el EJEMPLO 77E.

## EJEMPLO 163F

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-metil-1-[(1-metilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

- 45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 163E por el EJEMPLO 75B en el EJEMPLO 75C.  $^1\text{H}$  RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,02 - 12,79 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,06 (q, 1H), 4,06 - 3,94 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,65 (dt, 1H), 3,14 - 3,01 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,58 - 1,33 (m, 10H), 1,33 - 1,18 (m, 3H), 0,85 (s, 3H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 164

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-ciano-2'-[ciclohexil(metil)amino]-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

EJEMPLO 164A

2-(Ciclohexil(metil)amino)-4-iodonicotinonitrilo

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-fluoro-4-iodonicotinonitrilo por 2-fluoro-4-iodo-3-metilpiridina en el EJEMPLO 161A.

EJEMPLO 164B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3'-ciano-2'-(ciclohexil(metil)amino)-3,4'-bipiridin-2-carboxilato de terc-butilo

- 10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164A por el EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

EJEMPLO 164C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-ciano-2'-[ciclohexil(metil)amino]-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,90 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,44 - 7,51 (m, 2H), 7,33 - 7,42 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,44 (t, 1H), 3,05 (t, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,54 - 1,84 (m, 7H), 1,21 - 1,42 (m, 2H), 1,06 - 1,19 (m, 1H).

EJEMPLO 165

- 20 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1-metoxiciclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 165A

1-((5-Metil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclohexanol

- 25 A una solución fría (-78°C) de n-butil-litio (25 mL, 2,5 M) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió 1,5-dimetil-1H-pirazol (5,0 g) en tetrahidrofurano (20 mL) gota a gota mediante una jeringa. Después de 1 hora, se añadió gota a gota ciclohexanona (5,1 g) en tetrahidrofurano (20 mL) y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con la adición de una solución de cloruro de amonio saturado y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (dos veces). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título bruto.

- 30 EJEMPLO 165B

1-((1-Metoxiciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo CH<sub>3</sub>I por 1-bromo-2-metoxietano y el EJEMPLO 165A por el EJEMPLO 1518 en el EJEMPLO 151C.

EJEMPLO 165C

- 35 4-Iodo-1-((1-metoxiciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 165B por el EJEMPLO 65E en el EJEMPLO 65F.

EJEMPLO 165D

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1-metoxiciclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

- 40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 165C por el EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 75B y después sustituyendo ese producto por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,27 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,15 (m, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,36 (m, 10H)

EJEMPLO DE REFERENCIA 166

- 45 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1-metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil]-5-

metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 166A

5,5-Dimetil-1-oxaespíro[2.5]octano

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3,3-dimetilciclohexanona por ciclohexanona en el EJEMPLO 101A.

5 EJEMPLO 166B

1-(Azidometil)-3,3-dimetilciclohexanol

10 El EJEMPLO 166A (1,93 g), cloruro de amonio (3,68 g) y azida de sodio (4,47 g) se combinaron en un matraz con metanol (40 mL) y agua (16 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando 0 a 10% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 166C

1-(Azidometil)-1-metoxi-3,3-dimetilciclohexano

15 Una solución del EJEMPLO 166B (1,33 g) se añadió gota a gota a una suspensión de NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 435 mg) en tetrahidrofurano (15 mL) a 0°C. La mezcla se agitó durante 10 minutos a 0°C y durante 30 minutos a temperatura ambiente. CH<sub>3</sub>I (1,55 g) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se inactivó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtraron. Después de concentrar, el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando 0 a 7% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 166D

1-((1-Metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil)-5-metil-4-(tributilestannil)-1H-1,2,3-triazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 166C por el EJEMPLO 158A en el EJEMPLO 158B.

EJEMPLO 166E

25 3-Bromo-6-fluoropicolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido 3-bromo-6-fluoropicolínico por ácido 3-bromo-6-cloropicolínico en el EJEMPLO 1C.

EJEMPLO 166F

6-Fluoro-3-(1-((1-metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)picolinato de terc-butilo

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 166D por el EJEMPLO 158B y el EJEMPLO 166E por el EJEMPLO 158D en el EJEMPLO 158E.

EJEMPLO 166G

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((1-metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)picolinato de terc-butilo

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 166F por el EJEMPLO 158E en el EJEMPLO 158F.

EJEMPLO 166H

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[[1-((1-metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}piridin-2-carboxílico

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 166G por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 1H), 12,64 - 12,81 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,42 - 7,51 (m, 2H), 7,32 - 7,41 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,66 (d, 1H), 1,28 - 1,56 (m, 4H), 1,02 - 1,24 (m, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

EJEMPLO 167

45 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[[1-[[2-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)etoxi]ciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 167A

1-((4-Bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclohexanol

5 A una solución del EJEMPLO 165B (10,6 g) en N,N-dimetilacetamida (30 mL) se añadió N-bromosuccinimida (9,72 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (400 mL) y se lavó con bisulfito de sodio acuoso, agua y salmuera. La evaporación del disolvente proporcionó el producto bruto que se usó en la siguiente reacción sin una purificación adicional.

## EJEMPLO 167B

1-((1-(Aliloxi)ciclohexil)metil)-4-bromo-5-metil-1H-pirazol

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo bromuro de alilo por 1-bromo-2-metoxietano y el EJEMPLO 167A por el EJEMPLO 151B en el EJEMPLO 151C.

## EJEMPLO 167C

1-((1-(Aliloxi)ciclohexil)metil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

15 A una solución del EJEMPLO 167B (1,25 g) en dioxano (30 mL) se añadió PdCl<sub>2</sub> (40 mg), S-Phos (0,328 g), pinacolborano (0,77 g) y trietilamina (1,22 g). La mezcla se agitó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Una purificación en columna ultrarrápida (20% de acetato de etilo en hexano) proporcionó el compuesto del título.

## EJEMPLO 167D

20 3-(1-((1-(Aliloxi)ciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 167C por el EJEMPLO 30A y el EJEMPLO 1D por el EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 75B.

## EJEMPLO 167E

25 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((1-(2,3-dihidroxi)propoxi)ciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

30 A una solución agitada del EJEMPLO 167D (600 mg) y óxido de N-metilmorfolina (489 mg) en dioxano acuoso al 50% (10 mL), se añadió una solución de tetraóxido de osmio (1,2 mL, 0,12 M en t-butanol). Después de agitar durante 1 hora, se añadió acetato de etilo seguido por bisulfito de sodio saturado. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro), se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el producto bruto.

## EJEMPLO 167F

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-metil-1-((1-(2-oxoetoxi)ciclohexil)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

35 Una solución del EJEMPLO 167E (600 mg) en acetona (30 mL) se trató con una solución de peryodato de sodio (852 mg) en agua (5 mL). Después de aproximadamente 4 horas, el disolvente se retiró por destilación y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (20% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto puro.

## EJEMPLO 167G

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-((1-[2-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)etoxi]ciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

45 A una solución del EJEMPLO 167F (72 mg) y 1,1-dióxido de tiomorfolina (13,5 mg) en diclorometano (3 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (32 mg). La mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se disolvió en acetato de etilo (200 mL) y se lavó con NaOH acuoso 2 N y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y la evaporación del disolvente proporcionaron un producto bruto que se disolvió en diclorometano (2 mL) y TFA (2 mL). Después de agitar durante una noche, se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa utilizando un sistema Gilson, eluyendo con 20-80% de acetonitrilo en solución de agua y TFA al 0,1% para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,42 (m, 5H), 6,97 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,53 (m, 8 H), 3,02 (t, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,43 (m, 10H).

50

## EJEMPLO DE REFERENCIA 168

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-2-metil-1-[[1-(morfolin-4-il)ciclohexil]metil]-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 168A

## 5 4-Iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo con 5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo el EJEMPLO 65E en el EJEMPLO 65F.

## EJEMPLO 168B

Ácido 4-iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

- 10 El EJEMPLO 168A (1 g) en tetrahidrofurano (30 mL) y metanol (10 mL) se trató con NaOH acuoso 2 N (20 mL) durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se acidificó a pH 5, se diluyó con agua (30 mL) y se concentró para eliminar el disolvente orgánico. Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron a vacío para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 168C

## 15 4-Iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

A una disolución del EJEMPLO 168B (7,7 g) en tetrahidrofurano (20 mL) a 0°C (14,9 g) se añadió carbonildiimidazol (14,9 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió hidróxido de amonio (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 168D

4-Iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

- 25 A una solución del EJEMPLO 168C (300 mg) en N,N-dimetilformamida (6 mL) y piridina (0,6 mL) a 0°C, se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,35 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con acetato de etilo y se lavó a fondo con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 168E

4-Iodo-5-metil-1-((1-morfolinociclohexil)metil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo

- 30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 160B por (3-(dimetilamino)fenil)metanol y el EJEMPLO 168D por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

## EJEMPLO 168F

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-2-metil-1-[[1-(morfolin-4-il)ciclohexil]metil]-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 168E por el EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 75B y después sustituyendo ese producto por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41 (m, 5H), 6,95 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,69 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,95 (m, 3H), 1,56 (m, 3H), 1,27 (m, 4H), 0,96 (m, 3H).

## 40 EJEMPLO 169

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

- 45 A una solución del EJEMPLO 167F (56 mg) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió NaBH<sub>4</sub> (15 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se añadió a acetato de etilo (200 mL) y agua (60 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y la evaporación del disolvente proporcionaron un producto bruto que se disolvió en diclorometano (2 mL) y TFA (2 mL). Después de reposar durante una noche, se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa utilizando un sistema Gilson, eluyendo con 20-80% de acetonitrilo en solución de agua y TFA al 0,1% para proporcionar el producto deseado. <sup>1</sup>H

RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,41 (m, 5H), 7,29 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,49 (m, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,14 (m, 3H), 1,37 (m, 11H).

## EJEMPLO 170

- 5 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2,3-dimetoxipropoxi)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 170A

1-((5-Metil-1H-pirazol-1-il)metil)cicloheptanol

El compuesto del título se preparó sustituyendo cicloheptanona por ciclohexanona en el EJEMPLO 165A.

## EJEMPLO 170B

- 10 1-((1-(Aliloxi)cicloheptil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo bromuro de alilo por 1-bromo-2-metoxietano y el EJEMPLO 170A por el EJEMPLO 151B en el EJEMPLO 151C.

## EJEMPLO 170C

3-(1-((5-Metil-1H-pirazol-1-il)metil)cicloheptiloxi)propano-1,2-diol

- 15 A una solución agitada del EJEMPLO 170B (248 mg) y óxido de N-metilmorfolina (586 mg) en dioxano acuoso al 50% (10 mL) se añadió una solución de tetraóxido de osmio (1 mL, 0,12 M). Después de agitar durante 3 horas, se añadió acetato de etilo seguido por bisulfito de sodio saturado. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro), se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el producto bruto.

## EJEMPLO 170D

1-((1-(2,3-Dimetoxipropoxi)cicloheptil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo yoduro de metilo por 1-bromo-2-metoxietano y el EJEMPLO 170C por el EJEMPLO 151B en el EJEMPLO 151C.

## EJEMPLO 170E

- 25 1-((1-(2,3-Dimetoxipropoxi)cicloheptil)metil)-4-iodo-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 170D por el EJEMPLO 65E en el EJEMPLO 65F.

## EJEMPLO 170F

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2,3-dimetoxipropoxi)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

- 30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 170E por el EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 75B y después sustituyendo ese producto por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,41 (m, 5H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,04 (m, 3H), 3,89 (t, 2H), 3,44 (d, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,19 (m, 3H), 3,00 (t, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,51 (m, 14H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 171

N-(1,3-Benzotiazol-2-il)-2-{5-[5-ciano-1-(ciclohexilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]-6-[(metilsulfonyl)carbamoil]piridin-2-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida

- 40 Clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (34,6 mg), 4-dimetilaminopiridina (55,2 mg), el EJEMPLO 130G (95 mg) y metanosulfonamida (17,19 mg) en diclorometano (2 mL), se agitaron durante una noche y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa y se eluyó con 40-80% de acetonitrilo en solución de agua y TFA al 0,1% para proporcionar el producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,42 - 7,54 (m, 3H), 7,33 - 7,40 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,94 (t, 2H), 3,83 (d, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,49 - 1,74 (m, 6H), 1,09 - 1,26 (m, 3H), 0,92 - 1,05 (m, 2H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 172

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-1-[[1-(2-metoxietoxi)cicloheptil]metil]-2-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 172A

1-((1-Hidroxicicloheptil)metil)-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

- 5 1-Oxaespiro[2.6]nonano (2,5 g), 5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (2,1 g) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,45 g) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se calentaron a 120°C en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa y se eluyó con 30%-70% de acetonitrilo en solución de agua y TFA 0,1% para proporcionar el compuesto del título.

## 10 EJEMPLO 172B

1-((1-(2-Metoxietoxi)cicloheptil)metil)-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 172A por el EJEMPLO 151B en el EJEMPLO 151C.

## EJEMPLO 172C

4-Bromo-1-((1-(2-metoxietoxi)cicloheptil)metil)-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

- 15 El EJEMPLO 172B (218 mg) en acetonitrilo (10 ml) se trató con N-bromosuccinimida (140 mg) durante 15 minutos y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con 0-100% de hexanos en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 172D

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-bromopicolinato de metilo

- 20 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-bromo-6-fluoropicolinato de metilo por el EJEMPLO 1C en el EJEMPLO 1D.

## EJEMPLO 172E

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinato de metilo

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 172D por el EJEMPLO 63C en el EJEMPLO 63D.

## EJEMPLO 172F

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-ciano-1-((1-(2-metoxietoxi)cicloheptil)metil)-2-metil-1H-pirrol-3-il)picolinato de metilo

- 30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 172E por el EJEMPLO 30A y el EJEMPLO 172C por el EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

## EJEMPLO 172G

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-1-[[1-(2-metoxietoxi)cicloheptil]metil]-2-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

- 35 El EJEMPLO 172F (50 mg) en tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (3 mL) se trató con NaOH acuoso 2 N (3 mL) durante una noche, se acidificó a pH 1 y se concentró. El residuo se suspendió en agua y se recogieron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41 - 7,50 (m, 3H), 7,33 - 7,39 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,44 - 3,51 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,37 - 1,70 (m, 12H).

## 40 EJEMPLO 173

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 173A

1-((1-((1,4-Dioxan-2-il)metoxi)cicloheptil)metil)-5-metil-1H-pirazol

- 45 A una solución agitada del EJEMPLO 170C (315 mg) en diclorometano (10 mL) se añadió NaH (80 mg) a 0°C. La



mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió una solución de selenona de vinilo (240 mg) en diclorometano (5 mL) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso, se extrajo con diclorometano (2 x 200 mL), se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y la evaporación del disolvente proporcionó el producto bruto que se purificó en columna, se eluyó con 50% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 173B

1-((1-((1,4-Dioxan-2-il)metoxi)cicloheptil)metil)-4-iodo-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 173A por el EJEMPLO 65E en el EJEMPLO 65F.

## EJEMPLO 173C

10 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 173B por el EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 75B y después sustituyendo ese producto por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,02 (m, 4H), 3,89 (m, 2H), 3,59 (m, 5H), 3,42 (m, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,33 (m, 14H)

## EJEMPLO 174

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-({1-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi]ciclohexil}metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 174A

20 2-(1-((4-Bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclohexiloxi)acetaldehído

A una solución del EJEMPLO 167B (3,13 g) en dioxano/agua (3:1, 40 mL) se añadió 2,6-lutidina (2,5 mL), OsO<sub>4</sub> (2,5% en terc-butanol, 2,75 mL) y NaIO<sub>4</sub> (8,55 g) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se añadió luego agua (50 mL) y diclorometano (200 mL). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración, se eliminó el disolvente para proporcionar el producto bruto que se usó en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

## EJEMPLO 174B

Ácido 2-(1-((4-bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclohexiloxi)acético

30 A una solución del EJEMPLO 174A (3,15 g) en *t*-butanol (200 mL) y tetrahidrofurano (50 mL), se añadió 2-metil-2-buteno (8 mL). La mezcla se dejó en agitación en un baño de hielo. NaClO<sub>2</sub> (1,2 g) y NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (3 g) se disolvieron en agua (75 mL) y la solución se añadió a la mezcla. La mezcla se dejó en agitación en un baño de hielo durante 15 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 174C

2-(1-((4-Bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclohexiloxi)-1-morfolinoetanova

40 A una disolución del EJEMPLO 174B (331 mg) en diclorometano (10 mL) se añadió morfolina (174 mg), 4-dimetilaminopiridina (122 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (287 mg). La mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título bruto.

## EJEMPLO 174D

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-({1-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi]ciclohexil}metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 174C por el EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 75B y después sustituyendo ese producto por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,29 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,09 (m, 4H), 3,89 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,35 (m, 10H).

## EJEMPLO 175

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2,3-dihidroxiopropoxi)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 175A

3-(1-((4-Iodo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)cicloheptiloxi)propano-1,2-diol

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 170C por el EJEMPLO 65E en el EJEMPLO 65F.

EJEMPLO 175B

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2,3-dihidroxiopropoxi)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 175A por el EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 75B y después sustituyendo ese producto por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C.  $^{1}\text{H}$  RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,42 (m, 6H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,38 (m, 6H), 3,13 (m, 4H), 3,01 (t, 2H), 2,13 (m, 3H), 1,43 (m, 12H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 176

15 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-1-[[1-(dimetilamino)ciclohexil]metil]-2-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 176A

(1-(Dimetilamino)ciclohexil)metanol

20 A una solución de (1-aminociclohexil)metanol (378 mg) en etanol (10 mL) se añadió  $\text{CH}_3\text{I}$  (2,1 g) y  $\text{NaHCO}_3$  (246 mg). La mezcla se agitó durante 24 horas. La mezcla se disolvió en  $\text{NaOH}$  2 N acuoso (20 mL) y acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título bruto.

EJEMPLO 176B

1-((1-(Dimetilamino)ciclohexil)metil)-4-iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 176A por (3-(dimetilamino)fenil)metanol y el EJEMPLO 168D por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 176C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-1-[[1-(dimetilamino)ciclohexil]metil]-2-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 176B por el EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 75B y después sustituyendo ese producto por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C.  $^{1}\text{H}$  RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,86 (s, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,43 (m, 5H), 6,98 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 2,99 (m, 8H), 2,13 (m, 3H), 1,31 (m, 10H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 177

35 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{3-[(ciclohexilcarbonil)(metil)amino]-2-metilfenil}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 177A

(3-Bromo-2-metil-fenil)-metil-amida de ácido ciclohexanocarboxílico

40 3-Bromo-N,2-dimetilanilina (150 mg) y diisopropiletilamina (291 mg) se añadieron a diclorometano (5 mL). Se añadió cloruro de ciclohexanocarbonilo (115 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con  $\text{HCl}$  acuoso 1 M y una vez con salmuera. La solución se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título que se usó sin una purificación adicional.

EJEMPLO 177B

45 Éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{3-[(ciclohexilcarbonil)(metil)amino]-2-metilfenil}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 177A por el EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

## EJEMPLO 177C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{3-[(ciclohexilcarbonil)(metil)amino]-2-metilfenil}piridin-2-carboxílico

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 177B por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,55-7,42 (m, 3H), 7,36 (q, 2H), 7,28-7,18 (m, 2H), 7,07-7,01 (m, 2H), 5,00 (s a, 2H), 3,94 (t, 2H), 3,04 (s a, 5H), 2,00 (m, 1H), 1,85 (s a, 3H), 1,65-1,35 (m, 6H), (m, 3H), 1,11-0,99 (m, 2H), 0,96-0,80 (m, 2H).

## EJEMPLO 178

- 10 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({3,3-dimetil-1-[2-(metilsulfonyl)etoxi]ciclohexil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 178A

4-Bromo-1-((3,3-dimetil-1-(2-(metilsulfonyl)etoxi)ciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

- 15 A una disolución del EJEMPLO 157B (0,218 g) en tetrahidrofurano (2,5 mL) se añadió hidruro de sodio (0,027 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió metilsulfonileno (0,095 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Una cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente 1-20% de acetato de etilo en hexanos proporcionó el compuesto del título.

## EJEMPLO 178B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((3,3-dimetil-1-(2-(metilsulfonyl)etoxi)ciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 178A por el EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

## EJEMPLO 178C

- 25 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({3,3-dimetil-1-[2-(metilsulfonyl)etoxi]ciclohexil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

- 30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 178B por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 6 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,56 - 7,41 (m, 3H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,16 - 3,96 (m, 2H), 3,95 - 3,79 (m, 3H), 3,79 - 3,68 (m, 1H), 3,32 (d, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,74 (d, 1H), 1,52 (t, 2H), 1,45 - 1,27 (m, 2H), 1,27 - 1,02 (m, 5H), 1,00 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 179

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[(1-metilciclohexil)carbonil]amino}fenil)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 179A

(3-Bromo-2-metil-fenil)-metil-amida de ácido 1-metil-ciclohexanocarboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo cloruro de 1-metilciclohexanocarbonilo por cloruro de ciclohexanocarbonilo en el EJEMPLO 177A.

## EJEMPLO 179B

- 40 Éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[(1-metilciclohexil)carbonil]amino}fenil)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 179A por el EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

## EJEMPLO 179C

- 45 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[(1-metilciclohexil)carbonil]amino}fenil)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 179B por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm (8,03, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,50-7,32 (m, 5H), 7,18 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 4,99 (s a, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,02 (s a, 5H), 1,91 (s, 3H), 1,85-1,62 (m, 2H), 1,44-1,10 (m, 8H), 0,95 (m, 3H).

## 5 EJEMPLO 180

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietoxi)-3,3-dimetilciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 180A

1-((1-(Aliloxi)-3,3-dimetilciclohexil)metil)-4-bromo-5-metil-1H-pirazol

10 A una solución del EJEMPLO 157B (2,73 g) en N,N-dimetilformamida (20 mL), se añadió NaH (1,45 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 3-bromoprop-1-eno (1,53 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (75 mL), se lavó con agua (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Una cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 1,5% a 15% de acetato de etilo/hexanos proporcionó el compuesto del título.

## EJEMPLO 180B

2-(1-((4-Bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-3,3-dimetilciclohexil)etanol

20 Una solución del EJEMPLO 180A (2,80 g) en dioxano/agua (30 mL/10 mL) se añadió a 2,6-dimetilpiridina (1,909 mL) y peryodato de sodio (7,02 g) seguido de la adición de tetróxido de osmio (solución al 2,5%, 1,0 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (20 mL) y se añadió borohidruro de sodio (0,16 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Un procesamiento acuoso seguido por cromatografía en gel de sílice usando 2-30% de acetato de etilo en hexanos proporcionó el compuesto del título.

## 25 EJEMPLO 180C

4-Bromo-1-((1-(2-metoxietoxi)-3,3-dimetilciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

30 A una solución del EJEMPLO 180B (2,2 g) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió hidruro de sodio (0,38 g). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió yoduro de metilo (0,60 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluyó con éter (100 mL) y se lavó con agua (2 x 75 mL) y salmuera (75 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Una cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 3% a 25% de acetato de etilo/hexanos proporcionó el compuesto del título.

## EJEMPLO 180D

1-((1-(2-Metoxietoxi)-3,3-dimetilciclohexil)metil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 180C por el EJEMPLO 63C en el EJEMPLO 63D.

## 35 EJEMPLO 180E

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietoxi)-3,3-dimetilciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 180D por el EJEMPLO 157D en el EJEMPLO 157E. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,03 (d 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,53 - 7,40 (m, 3H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,10 - 3,93 (m, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,62 - 3,45 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,79 (d, 1H), 1,63 - 1,01 (m, 7H), 0,99 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).

## EJEMPLO 181

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-ciano-3-[(ciclohexilsulfonil)(metil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico

## 45 EJEMPLO 181A

Metilamida de ácido ciclohexanosulfónico

Se añadió cloruro de ciclohexanosulfonilo (500 mg) a metilamina (12,3 mL, solución 2 M en tetrahydrofurano) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución se añadió a HCl acuoso 1 M y se

extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó a vacío para producir el producto.

## EJEMPLO 181B

5 (3-Bromo-2-ciano-fenil)-metil-amida 2-bromo-6-fluorobenzonitrilo de ácido ciclohexanosulfónico (500 mg), el EJEMPLO 181A (487 mg) y carbonato de potasio (415 mg) se añadieron a N,N-dimetilacetamida (15 mL) y la mezcla se calentó a 85°C durante tres días. La mezcla se enfrió, se añadió a HCl acuoso 1 M, se extrajo con 70% de acetato de etilo (hexanos), se lavó con agua, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó a vacío y el material bruto recristalizó en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título.

## 10 EJEMPLO 181C

Éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-ciano-3-[(ciclohexilsulfonil)(metil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 181B por el EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

## EJEMPLO 181D

15 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-ciano-3-[(ciclohexilsulfonil)(metil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 181C por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s a, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,49-7,32 (m, 6H), 7,10 (d, 1H), 5,05 (s a, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,04 (t, 2H), 2,14 (d, 2H), 1,79 (d, 2H), 1,62 (d, 1H), 1,51-1,10 (m, 6H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 182

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-ciano-3-[2-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-il)pirrolidin-1-il]fenil}piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 182A

25 2-(2-Adamantan-1-il-pirrolidin-1-il)-6-bromo-benzonitrilo

2-Bromo-6-fluorobenzonitrilo (900 mg), 2-adamantan-1-il-pirrolidina (924 mg) y carbonato de potasio (1244 mg) se añadieron a sulfóxido de dimetilo y la mezcla se calentó a 130°C durante 16 horas. La solución se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con HCl 1 M, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el material bruto se concentró a vacío y se purificó sobre gel de sílice utilizando 5% de acetato de etilo (hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 182B

Éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-ciano-3-[2-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-il)pirrolidin-1-il]fenil)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 182A por el EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

## 35 EJEMPLO 182C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-ciano-3-[2-(triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-il)pirrolidin-1-il]fenil}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 182B por el EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s a, 1H), 12,68 (s a, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,40-7,27 (m, 4H), 7,03 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,02 (s a, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,04 (t, 2H), 1,91-1,82 (m, 5H), 1,68-1,42 (m, 12H), 1,24 (s a, 2H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 183

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-(piperidin-1-il)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

## 45 EJEMPLO 183A

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2'-cloro-3'-metil-3,4'-bipiridin-2-carboxilato de terc-butilo

5 A una solución del EJEMPLO 30A (1,22 g) en dioxano (4 mL) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso (2 mL) se añadió 2-cloro-4-yodo-3-metilpiridina (505 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (115 mg). La mezcla se agitó a 120°C durante 20 minutos en un reactor de microondas Biotage Initiator. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y se lavó con agua (3 veces) y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y la evaporación del disolvente proporcionó el producto bruto que se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con 20% de acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 183B

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-(piperidin-1-il)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

10 A una solución del EJEMPLO 183A (200 mg) en N,N-dimetilacetamida (15 mL) se añadió piperidina (110 mg), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (218 mg) y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (7,01 mg). La mezcla se agitó a 100°C durante una noche bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 mL), se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y la evaporación del disolvente proporcionaron el producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el éster puro que se disolvió en diclorometano/TFA (1:1, 6 mL) y se agitó durante una noche. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en DMSO/metanol (1:1, 10 mL). El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa utilizando un sistema Gilson, eluyendo con 20-80% de acetonitrilo en solución de agua y TFA al 0,1%, para proporcionar el producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,48 (m, 5H), 7,05 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,07 (m, 5H), 2,01 (s, 3H), 1,65 (m, 6H).

## EJEMPLO 184

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(1-ciclohexil-3-metoxipropil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 184A

3-Ciclohexil-3-(1H-pirazol-1-il)propan-1-ol

25 A una solución del EJEMPLO 152A (2,42 g) en tolueno (20 mL) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (28,2 mL) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (10 mL), HCl acuoso 1 M (200 mL) y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 10-100% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 184B

1-(1-Ciclohexil-3-metoxipropil)-1H-pirazol

35 A una solución del EJEMPLO 184A (0,23 g) en tetrahidrofurano seco (5 mL) se añadió hidruro de sodio (0,166 g) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos, cuando se añadió yoduro de metilo (0,259 mL) y la agitación continuó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice y se eluyó con 10-60% de acetato de etilo/hexanos.

## EJEMPLO 184C

1-(1-Ciclohexil-3-metoxipropil)-5-metil-1H-pirazol

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 184B por el EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B.

## EJEMPLO 184D

4-Bromo-1-(1-ciclohexil-3-metoxipropil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 184C por el EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

## EJEMPLO 184E

45 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(1-ciclohexil-3-metoxipropil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 184D por el EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

## EJEMPLO 184F

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(1-ciclohexil-3-metoxipropil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 184E por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 3H), 7,41 - 7,29 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,97 - 3,84 (m, 4H), 3,15 - 3,07 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,64 (td, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,00 - 1,82 (m, 2H), 1,81 - 1,65 (m, 2H), 1,65 - 1,50 (m, 2H), 1,29 - 0,75 (m, 6H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 185

10 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({3,3-dimetil-1-[2-(metilamino)etoxi]ciclohexil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 185A

3,3-Dimetil-1-((5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclohexanol

15 A una solución fría (-78°C) de nBuLi (12,48 mL) en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió gota a gota una solución de 1,5-dimetil-1H-pirazol (3,0 g) en tetrahidrofurano (3 mL). Después de agitar durante 1 hora, se añadió gota a gota una solución de 3,3-dimetilciclohexanona (3,94 g) en tetrahidrofurano (3 mL) y la reacción se dejó calentar a 0°C. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con éter (100 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 3% a 25% de acetato de etilo en hexanos, proporcionó el compuesto del título.

20 EJEMPLO 185B

1-((4-Bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-3,3-dimetilciclohexanol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 185A por el EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

EJEMPLO 185C

1-((1-(Aliloxi)-3,3-dimetilciclohexil)metil)-4-bromo-5-metil-1H-pirazol

25 A una solución fría (0°C) del EJEMPLO 185B (3,63 g) en N,N-dimetilformamida (25 mL) se añadió NaH (0,964 g, dispersión al 60% en aceite mineral) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió 3-bromoprop-1-eno (1,529 mL). El baño de enfriamiento se retiró y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50°C, después de lo cual se produjo un desprendimiento significativo de gases. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (75 mL), se lavó con agua (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 1,5% a 15% de acetato de etilo en hexanos, proporcionó el compuesto del título.

30

EJEMPLO 185D

2-(Trimetilsilil)etil(2-((1-((4-bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-3,3-dimetilciclohexil)oxi)etil)(metil)carbamato

35 A una solución del EJEMPLO 185C (0,93 g) en dioxano (9 mL) y agua (3 mL) se añadió 2,6-dimetilpiridina (0,634 mL) y peryodato de sodio (2,331 g) seguido de tetróxido de osmio (0,277 mL, solución al 2,5% en terc-butanol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual se formó un precipitado significativo. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora adicional, se diluyó con éter (100 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Al residuo disuelto en metanol (5 mL) se añadió metanamina (1,635 mL) y cianoborohidruro de sodio (0,171 g). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (5 mL), y se añadió 2-(trimetilsilil)etil carbamato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (0,848 g). Después de 1 hora, la reacción se inactivó mediante la adición de agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo, para proporcionar el producto del título.

45

EJEMPLO 185E

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({3,3-dimetil-1-[2-(metilamino)etoxi]ciclohexil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

50 Una mezcla del EJEMPLO 30A (0,629 g), el EJEMPLO 185D (0,430 g), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (0,125 g), fosfato de potasio (0,908 g) y un aducto de cloroformo con tris(dibencilidienacetona)dipaladio(0) (0,089 g) se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL) y agua (1 mL). El recipiente de

reacción se purgó con nitrógeno y después se calentó en condiciones de microondas (Biotage) a 140°C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con éter (25 mL), se lavó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5% a 100% de acetato de etilo en hexanos, proporcionó un éster intermedio. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (1 mL) y se añadió TFA (1 mL). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante RP-HPLC, eluyendo con 10-80% de acetonitrilo en agua que contenía 0,1% v/v de TFA, para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 12,85 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,03 (d, J = 7,8, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,54 - 7,41 (m, 4H), 7,36 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,12 (s, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,65 (t, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,35 (m, 8H), 0,97 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

## EJEMPLO DE REFERENCIA 186

Ácido 6-[8-(2,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-metil-1-[(2,6,6-trimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 186A

15 2,6-Dimetil-1-(5-metil-1H-pirazol-1-il)hept-5-en-2-ol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 6-metilhept-5-en-2-ona por 3,3-dimetilciclohexanona en el EJEMPLO 185A.

## EJEMPLO 186B

5-Metil-1-((2,6,6-trimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazol

20 Una mezcla del EJEMPLO 186A (6,5 g) y ácido fórmico (20 mL) se calentó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 1% en éter de petróleo, para proporcionar el producto del título.

## EJEMPLO 186C

4-Bromo-5-metil-1-((2,6,6-trimetiltetrahydro-2H-piran-2-il))metil)-1H-pirazol

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 186B por el EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

## EJEMPLO 186D

5-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2,6,6-trimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 186C por el EJEMPLO 84C en el EJEMPLO 84D.

## EJEMPLO 186E

30 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-metil-1-((2,6,6-trimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 186D por el EJEMPLO 82D en el EJEMPLO 82E.

## EJEMPLO 186F

35 Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-metil-1-[(2,6,6-trimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 186E por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,84 (v s a, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,36 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 3,88 (t a, 2H), 3,01 (t a, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,69 (m, 1H), 1,52 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,07 (m, 1H), 1,06 (s, 3H).

40 EJEMPLO DE REFERENCIA 187

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-indazol-4-il)piridin-2-carboxílico

## EJEMPLO 187A

1-Bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol por 4-



(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y bromuro de bencilo por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 187B

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-bencil-1H-indazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 187A por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

5 EJEMPLO 187C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-indazol-4-il)piridin-2-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 187B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,89 (v s a, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,40-7,20 (m, 8H), 7,04 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,95 (t a, 2H), 3,04 (t a, 2H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 188

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 188A

15 1-Bencil-3-bromo-1H-pirrol[2,3-c]piridina

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-bromo-1H-pirrol[2,3-c]piridina por 3-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina en el EJEMPLO 141A.

EJEMPLO 188B

1-Bencil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 188A por el EJEMPLO 84C en el EJEMPLO 84D.

EJEMPLO 188C

6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-bencil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 188B por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

25 EJEMPLO 188D

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)piridin-2-carboxílico

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 188C por el EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,42 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,64 (br d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,40-7,28 (m, 7H), 7,01 (d, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,95 (t a, 2H), 3,05 (t a, 2H).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste en

- 5 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-metilbencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 15 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-clorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 25 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-bencil-3-(hidroximetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-{[6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(dimetilamino)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- 30 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 35 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-fluorobencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 45 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,3-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,5-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,6-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 5 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-ciclohexiletíl)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclopentilmetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 15 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[(1-fenilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[[1-(trifluorometil)ciclohexil]metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 25 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(difenilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[3-(morfolin-4-il)-1-fenilpropil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 30 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-[2-[2-(morfolin-4-il)etoxi]bencil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[2-(dimetilamino)bencil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-{2-[3-(morfolin-4-il)propoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 35 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-[(1-metilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-5-etil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1R,2R,5R)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metilpropil)ciclohexil]metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 45 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietil)ciclohexil]metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[2-(2-metoxietoxi)bencil]-5-metil-1H-

- pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1R,2R,4R)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- 5 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(3,3-dimetilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-metoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(4-metoxi-1-fenilbutil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-ciclohexil-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 15 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(3-metoxipropil)ciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi]bencil}-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-metil-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- 20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(1,4-dioxan-2-il)metoxi]bencil}-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietoxi)ciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- 25 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietil)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3,3-dimetil-1-(morfolin-4-il)ciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- 30 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietil)-3,3-dimetilciclohexil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(3-metoxipropil)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- 35 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-(1-[[1-(2-metoxietil)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[(metilsulfonyl)carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1R,2R,3R,5S)-2-(2-metoxietil)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il}metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- 40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietoxi)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[1-ciclohexil-3-(morfolin-4-il)propil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 45 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-({1-[3-(morfolin-4-il)propoxi]cicloheptil}metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1-metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-[[1-(morfolin-4-il)ciclohexil]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- 5 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(5-{1-[(1-metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-[(metilsulfonil)carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-metil-1-[(1-metilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- 10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1-metoxiciclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({1-[2-(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)etoxi]ciclohexil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-hidroxi)etoxi]ciclohexil]metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- 15 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2,3-dimetoxipropoxi)cicloheptil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(1,4-dioxan-2-il)metoxi]cicloheptil]metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- 20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-]-({1-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi]ciclohexil}metil)-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2,3-dihidroxi)propoxi]cicloheptil]metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico;
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({3,3-dimetil-1-[2-(metilsulfonil)etoxi]ciclohexil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;
- 25 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxi)etoxi]-3,3-dimetilciclohexil]metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico; y
- ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(1-ciclohexil-3-metoxipropil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico.
- 30 2. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la sal terapéuticamente aceptable según la reivindicación 1.
- 35 3. El compuesto o la sal terapéuticamente aceptable según la reivindicación 1, para uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, una neoplasia linfoide con origen en los linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo.
- 40 4. El compuesto o la sal terapéuticamente aceptable según la reivindicación 1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional, para uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, una neoplasia linfoide con origen en los linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo.