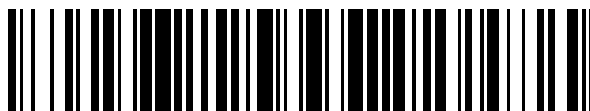


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 797 955**

51 Int. Cl.:

C07D 217/04 (2006.01) **C07D 487/04** (2006.01)
C07D 217/08 (2006.01) **C07D 513/04** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **A61K 31/47** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 473/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.08.2009 PCT/US2009/054802**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.03.2010 WO10027746**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2009 E 09791850 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020 EP 2328871**

54 Título: **Moduladores de la ruta de hedgehog**

30 Prioridad:

25.08.2008 US 91496 P

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

04.12.2020

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CHENG, DAI;
HAN, DONG;
ZHANG, GUOBAO;
WAN, YONGQIN;
XIE, YUN FENG;
JIANG, JIQING;
GAO, WENQI y
PAN, SHIFENG**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 797 955 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

Moduladores de la ruta de hedgehog

5 Campo de la invención

La invención se refiere a compuestos, composiciones y métodos de uso para modular la actividad de la ruta de señalización de hedgehog.

10 Antecedentes de la invención

Durante el desarrollo embrionario, la ruta de señalización de hedgehog es esencial para numerosos procesos, tales como el control de la proliferación celular, la diferenciación y la distribución de tejidos. La actividad aberrante de la ruta de señalización de hedgehog, por ejemplo, como resultado de la activación potenciada, sin embargo, puede tener consecuencias patológicas. A este respecto, la activación de la ruta de hedgehog en tejidos adultos puede dar como resultado enfermedades tales como psoriasis y tipos específicos de cáncer que incluyen, aunque sin limitación, linfoma maligno (LM), mieloma múltiple (MM), cánceres del cerebro, el músculo y la piel, de próstata, meduloblastoma, adenocarcinomas pancreáticos y carcinomas de pulmón microcíticos. La activación potenciada de la ruta de señalización de hedgehog contribuye a la patología y/o sintomatología de varias enfermedades. Por consiguiente, las moléculas que modulan la actividad de la ruta de señalización de hedgehog son útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento de dichas enfermedades.

Sumario de la invención

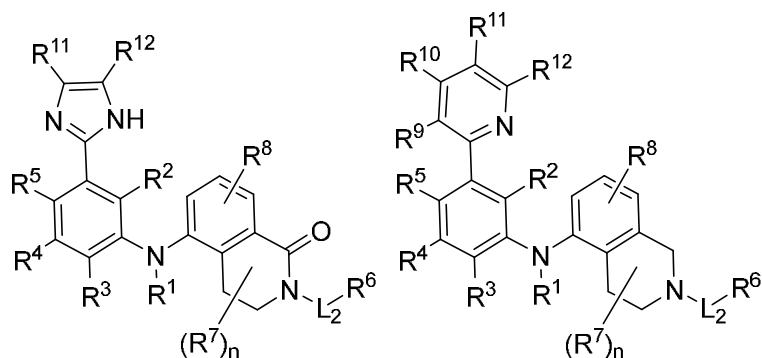
25 En este documento se proporcionan compuestos, composiciones y métodos de uso para modular la actividad de la ruta de señalización de hedgehog. Dichos métodos de uso incluyen poner en contacto una célula con una cantidad suficiente de un compuesto de la invención, o una composición que contiene una cantidad suficiente de un compuesto de la invención. En determinadas realizaciones, dichos compuestos, composiciones y métodos de uso inhiben estados de crecimiento aberrantes resultantes de fenotipos de pérdida funcional de Ptc, ganancia funcional de hedgehog, ganancia funcional de smoothened, ganancia funcional de Gli o sobreexpresión de ligandos de hedgehog.

El documento WO 2005/042537 (D1) divulga compuestos farmacéuticamente útiles que se caracterizan por un grupo amino central NR₅ que porta además un grupo fenilo sustituido y un grupo 5,6,7,8-tetrahidro-1,3,7-triazanaftaleno. La presente invención se desvía de D1 ya que el grupo amino central NR₁ contiene al menos un grupo isoquinolina parcialmente hidrogenado.

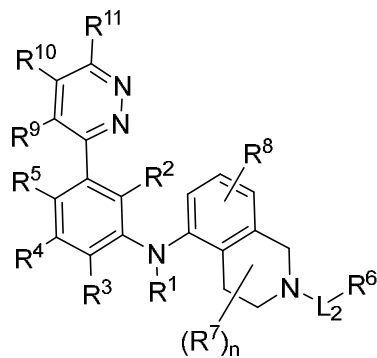
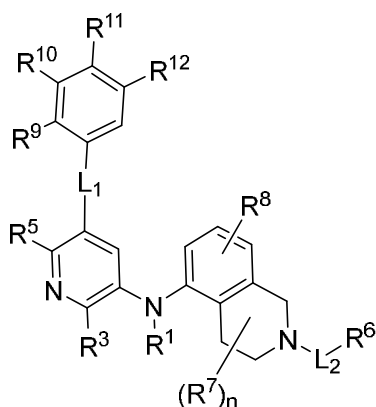
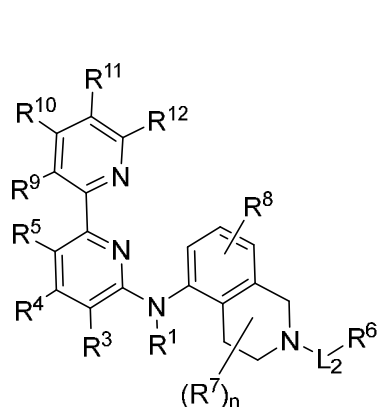
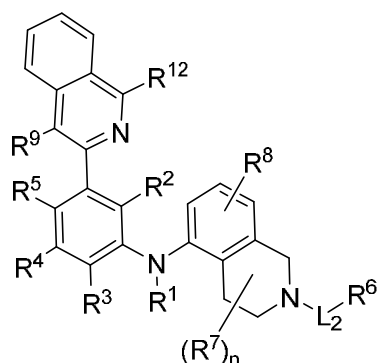
El documento US 2005/277643 (D2) y el documento WO 2005/066171 (D3) ambos divulgan un compuesto que se caracteriza por un grupo amino central (NH) que porta además un grupo fenilo sustituido y un grupo 5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-ilo. La presente invención se desvía de D2 y D3 ya que el grupo amino central contiene al menos un grupo isoquinolina parcialmente hidrogenado.

El documento WO 2008/125839 (D4) es técnica anterior según el Artículo 54(3) y divulga un compuesto que se caracteriza por un grupo amino central (NH) que porta además un grupo pirimidina sustituido y un grupo isoquinolina parcialmente hidrogenado. La presente invención se desvía de D4 ya que el grupo amino central no debe contener un grupo pirimidina.

En un aspecto, los compuestos proporcionados en este documento tienen una estructura seleccionada de:



50



5 en la que:

L¹ se selecciona de un enlace, -O-, -O(CR¹⁴R¹⁴)_m-, -(CR¹⁴R¹⁴)_mO- y -C(O)NR¹⁶-;

L² se selecciona de un enlace, -(CR¹⁴R¹⁴)_m-, -(CR¹⁴R¹⁵)_m-, -C(O)-, -C(O)(CR¹⁴R¹⁴)_m- y -C(O)(CR¹⁴R¹⁵)_m-;

10 cada L³ se selecciona independientemente de un enlace, -(CR¹⁴R¹⁴)_m-, -C(O)-, -C(O)O- y -O(CR¹⁴R¹⁵)_m-;

R¹ es H o alquilo C₁-C₆;

R², R³ y R⁴ cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆ y L³NR¹⁶R¹⁷;

15 cada R⁵ se selecciona independientemente de H, CN, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ halosustituido, L³OR¹³, C(O)OR¹³ y L³NR¹⁶R¹⁷;

20 cada R⁶ se selecciona independientemente de H, S(O)R¹³, SO₂R¹³, SO₂NR¹⁶R¹⁷, L³NR¹⁶R¹⁷, C(O)OR¹³, OR¹³, NR¹⁶R¹⁷, C(O)NR¹⁶R¹⁷, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquilo C₁-C₆ sustituido con 1-4 grupos OH, heteroarilo, heterocicloalquilo, sulfinilo cíclico C₃-C₆, sulfonilo cíclico C₃-C₆ y arilo, en el que el heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈, sulfinilo cíclico C₃-C₆, sulfonilo cíclico C₃-C₆ y arilo de R⁶ están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de halo, CN, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ halosustituido, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ halosustituido y alquilo C₁-C₆ sustituido con 1-4 grupos -OH;

25 cada R⁷ se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₆, o dos R⁷ junto con el carbono al que están unidos forman un grupo C=O;

cada R⁸ se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₆;

cada R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de H, CN, halo, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ halosustituido, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ halosustituido-, L³OR¹³, L³NR¹⁶R¹⁷, L³R¹³, L³R¹⁴,

fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, halo, CN, L³NR¹⁶R¹⁷ y OR¹³, y heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, halo, CN, L³NR¹⁶R¹⁷ y L³OR¹³;

5 como alternativa R¹⁰ y R¹¹ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, halo, CN, L³NR¹⁶R¹⁷ y L³OR¹³, o R¹⁰ y R¹¹ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, halo, CN, L³NR¹⁶R¹⁷ y L³OR¹³;

10 como alternativa R¹¹ y R¹² junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, halo, CN, L³NR¹⁶R¹⁷ y L³OR¹³, o R¹⁰ y R¹¹ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, halo, CN, L³NR¹⁶R¹⁷ y L³OR¹³;

15 cada R¹³ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, alquilo C₁-C₆ sustituido con 1-4 grupos -OH, heteroarilo y arilo, donde el heteroarilo y el arilo de R¹³ están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈ y alquilo C₁-C₆ sustituido con 1-4 grupos -OH;

20 cada R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de H, halo, OH, CN, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con 1-4 grupos -OH, alquilo C₁-C₆ halosustituido, alcoxi C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ halosustituido;

o R¹⁴ y R¹⁵ junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₈;

cada R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con 1-4 grupos -OH;

25 cada m es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

cada n es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6,

y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, N-óxidos e isómeros de los mismos.

30 En determinadas realizaciones de dichos compuestos R¹ es H.

En determinadas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente cada R⁵ se selecciona independientemente de H, CN, halo, alquilo C₁-C₆, L³OR¹³, -C(O)OR¹³ y L³NR¹⁶R¹⁷.

35 En determinadas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente cada R⁷ se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₆, o dos R⁷ junto con el carbono al que están unidos forman un grupo C=O.

En determinadas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente cada R⁸ se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₆.

40 En determinadas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente cada R⁹ se selecciona independientemente de H, halo y alquilo C₁-C₆.

En determinadas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente cada R¹⁰ se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C₁-C₆, L³OR¹³ y L³NR¹⁶R¹⁷.

45 En determinadas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, CN, L³R¹³, L³R¹⁴, L³OR¹³, L³NR¹⁶R¹⁷, un fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, halo, CN, L³NR¹⁶R¹⁷ y OR¹³, y un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, halo, CN, L³NR¹⁶R¹⁷ y L³OR¹³.

50 En determinadas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente cada R¹² se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, CN, L³OR¹³ y L³NR¹⁶R¹⁷.

55 En determinadas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente cada R⁵ se selecciona independientemente de -Cl o metilo.

60 En determinadas realizaciones de dichos compuestos se seleccionan de ácido 3-(5-[[4-cloro-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)propanoico; ácido 2-(5-[[4-cloro-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)propanoico; 5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona; 5-[[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-metilfenil]amino]-2-[(1-metilciclopropil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona; 2-metanosulfonil-N-{4-metil-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 6-[[5-[(2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metilfenil]piridin-3-carbonitrilo]; N-[3-(5-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 2-metanosulfonil-N-[3-(6-metoxipiridin-2-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 2-metanosulfonil-N-{4-metil-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 2-metanosulfonil-

N-[4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 2-metanosulfonil-N-[4-metil-3-(6-
 metilpiridazin-3-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 4-{5-cloro-2-[(2-metanosulfonil-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]piridin-4-il}benzoniirilo; N-[3-(5-cloropiridin-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolin-5-amina; 2-metanosulfonil-N-[3-(5-metoxipiridin-2-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-
 5 amina; 2-metanosulfonil-N-[3-(5-metoxipirimidin-2-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 6-{5-[(2-
 metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metilfenil}piridin-3-carbonitrilo; 1-(5-[[3-(5-fluoropiridin-2-il)-
 4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-metilpropan-2-ol; 2-(2-fluoro-2-metilpropil)-N-[3-(5-fluoropiridin-
 2-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 2-metanosulfonil-N-[3-(6-metoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]-
 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 2-metanosulfonil-N-[4-metil-3-(piridin-2-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-
 10 amina; 2-metanosulfonil-N-[3-(5-metoxipirazin-2-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 2-
 metanosulfonil-N-[4-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 2-metanosulfonil-N-[4-metil-
 3-(4-metilpiridin-2-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; (2S)-3-(5-[[3-(5-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]amino]-
 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)propano-1,2-diol; 6-(2-metil-5-[[2-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-
 15 il]amino]fenil)piridin-3-carbonitrilo; N-[3-[(dimetilamino)metil]-5-(5-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-
 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 6-(5-[[2-(2-fluoro-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]amino]-2-
 metilfenil)piridin-3-carbonitrilo; 6-(5-[[2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]amino]-2-
 metilfenil)piridin-3-carbonitrilo; 2-(2-fluoro-2-metilpropil)-N-[4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil]-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolin-5-amina; 2-metil-1-(5-[[4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-
 20 il)propan-2-ol; 2-metanosulfonil-N-[3-(5-metoxipiridin-2-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 4-{2-
 cloro-5-[(2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]piridin-3-il}benzoniirilo; N-[3-(5-cloropiridin-2-il)-4-
 metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 6-{5-[(2-metanosulfonil-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metilfenil}piridazin-3-carbonitrilo; (2S)-3-(5-[[4-metil-3-(6-metilpiridazin-3-
 25 il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)propano-1,2-diol; (2S)-3-(5-[[4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil]amino]-
 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)propano-1,2-diol; 6-(5-[[2-(2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-
 il]amino]-2-metilfenil)piridin-3-carbonitrilo; 2,2-difluoro-3-(5-[[4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolin-2-il)propan-1-ol; 2-(2,2-dimetilpropil)-N-[4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil]-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolin-5-amina; 2-metanosulfonil-N-[4-metil-3-(5-metilpirimidin-2-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-
 amina; N-[3-(4-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; N-[3-(6-
 30 fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 2-(2-metanosulfoniletil)-N-[4-
 metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 2-(2,2-difluoropropil)-N-[4-metil-3-(5-metilpiridin-
 2-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 5-[(2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metil-
 N-fenilpiridin-3-carboxamida; N-[3-(3-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-
 amina; N-[3-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; N-[3-
 35 (isoquinolin-3-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 2-metanosulfonil-N-[3-(4-
 metoxipiridin-2-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 2-metanosulfonil-N-[4-metil-3-(quinolin-2-il)fenil]-
 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; N-[3-(5-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-2-(2-metanosulfoniletil)-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolin-5-amina; N,N-dimetil-2-(5-[[4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-
 2-il)acetamida; 4-(5-[[3-(5-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiano-1,1-diona; 4-(5-
 40 [[4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiano-1,1-diona; N-[3-(4,5-dimetilpiridin-2-
 il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 2-metanosulfonil-N-[3-(6-metoxipiridazin-3-il)-
 4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 6-(5-[[2-(2-metanosulfoniletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-
 il]amino]-2-metilfenil)piridin-3-carbonitrilo; 3-(5-[[4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-
 2-il)-tiolano-1,1-diona; 3-(5-[[3-(5-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-
 45 diona; N-[4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil]-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; N-[3-(5-
 fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; N-[3-(6-
 (dimetilamino)piridazin-3-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 3-(5-[[3-(6-
 metoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona; N-[3-(5-cloropiridin-2-il)-4-
 metilfenil]-2-(2-metanosulfoniletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 2-(2-metanosulfoniletil)-N-[3-(6-
 50 metoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 2-(2-metanosulfoniletil)-N-[4-metil-3-(5-
 (trifluorometil)piridin-2-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; N-[3-(3-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-2-(2-
 metanosulfoniletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 2-[2-(etanosulfonil)etil]-N-[4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil]-
 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 2-(2-metanosulfoniletil)-N-[4-metil-3-(piridin-2-il)fenil]-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolin-5-amina; 3-(5-[[4-metil-3-(piridin-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-
 55 diona; 3-(5-[[3-(3-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona; 4-(5-[[3-(3-
 fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiano-1,1-diona; 2-metanosulfonil-N-[3-(5-
 metoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; N-[3-(6-etoipiridazin-3-il)-4-metilfenil]-2-
 metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; N-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-
 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; N-[5-cloro-6-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2-il]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolin-5-amina; 2-metanosulfonil-N-[5-metil-6-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2-il]-1,2,3,4-
 60 tetrahidroisoquinolin-5-amina; 3-(5-[[3-(3-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-
 tietano-1,1-diona; 3-(5-[[3-(6-metoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tietano-1,1-
 diona; N-[5-cloro-6-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2-il]-2-(2-metanosulfoniletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; (3R)-3-
 (5-[[4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona; (3S)-3-(5-[[4-metil-3-
 (5-metilpiridin-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona; 2-[2-(etanosulfonil)etil]-N-[3-(5-
 65 fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 2-[2-(etanosulfonil)etil]-N-[3-(6-metoxipiridazin-3-

il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 2-[2-(etanosulfonil)etil]-N-[3-(3-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 2-(2-metanosulfoniletil)-N-(4-metil-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 3-(5-[[5-metil-6-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2-il]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tietano-1,1-diona; (3S)-3-(5-[[3-(3-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona; (3R)-3-(5-[[3-(3-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona; 2-[[2-(dimetilamino)etano]sulfonil]-N-[3-(3-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; N-[3-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; N-[3-[5-(dimetilamino)piridin-2-il]-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; N-[3-(6-etoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]-2-(2-metanosulfoniletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 3-(5-[[3-(6-etoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tietano-1,1-diona; 3-(5-[[3-(6-etoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona; 2-[2-(etanosulfonil)etil]-N-[3-(6-etoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; N-[5-cloro-6-(5-fluoropiridin-2-il)piridin-2-il]-2-(2-metanosulfoniletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; N-[5-cloro-6-(5-fluoropiridin-2-il)piridin-2-il]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 4-(5-[[3-(6-metoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiano-1,1-diona; 2-(2-metanosulfoniletil)-N-[5-metil-6-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 2-(2-metanosulfoniletil)-N-[5-metil-6-(piridin-2-il)piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 2-metanosulfonil-N-[5-metil-6-(piridin-2-il)piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; N-[3-(isoquinolin-3-il)-4-metilfenil]-2-(2-metanosulfoniletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina; 3-(5-[[3-(isoquinolin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tietano-1,1-diona; 3-(5-[[5-cloro-6-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2-il]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tietano-1,1-diona; 3-(5-[[3-(6-metoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tietano-1,1-diona; (3R)-3-(5-[[3-(6-metoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona; (3S)-3-(5-[[3-(6-metoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona; 3-(5-[[3-(6-etoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona; 3-(5-[[3-(isoquinolin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona; 3-(5-[[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tietano-1,1-diona; 3-(5-[[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona; 4-(5-[[3-(6-etoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiano-1,1-diona; 3-(5-[[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona; (3R)-3-(5-[[3-(6-etoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona; (3S)-3-(5-[[3-(6-etoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona; (3R)-3-(5-[[3-(3-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona; (3S)-3-(5-[[3-(3-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona; y N-(3-(isoquinolin-3-il)-4-metilfenil)-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina.

35 Otro aspecto proporcionado es procesos para preparar compuestos de la invención y los derivados N-óxido, solvatos, hidratos, isómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 Otro aspecto proporcionado en este documento es composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la invención o un derivado N-óxido, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

45 Se describen composiciones farmacéuticas para tratar una enfermedad asociada con la ruta de hedgehog, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones de dichas composiciones farmacéuticas, la enfermedad o trastorno es una enfermedad proliferativa celular, una enfermedad dermatológica o una enfermedad autoinmunitaria. En determinadas realizaciones de dichos métodos para su uso, la enfermedad o trastorno es cáncer, dermatitis, queratosis actínica, carcinoma basocelular, psoriasis, linfoma, mieloma, cáncer de mama, meduloblastoma, carcinoma escamocelular, carcinosarcoma, carcinoma adenoquístico, carcinoma epidermoide, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de células renales, papiloma o un epidermoidoma.

50 Se describen medicamentos para tratar una enfermedad asociada con la ruta de hedgehog, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones de dichas composiciones farmacéuticas, la enfermedad o trastorno es una enfermedad proliferativa celular, una enfermedad dermatológica o una enfermedad autoinmunitaria. En determinadas realizaciones de dichos métodos para su uso, la enfermedad o trastorno es cáncer, dermatitis, queratosis actínica, carcinoma basocelular, psoriasis, linfoma, mieloma, cáncer de mama, meduloblastoma, carcinoma escamocelular, carcinosarcoma, carcinoma adenoquístico, carcinoma epidermoide, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de células renales, papiloma o un epidermoidoma.

60 Se describe el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno en un paciente, en el que la actividad de la ruta de hedgehog está implicada en dicha enfermedad o trastorno. En determinadas realizaciones de dichos usos, la enfermedad o trastorno es una enfermedad proliferativa celular, una enfermedad dermatológica o una enfermedad autoinmunitaria. En determinadas realizaciones de dichos métodos para su uso, la enfermedad o trastorno es cáncer, dermatitis, queratosis actínica, carcinoma basocelular, psoriasis, linfoma, mieloma, cáncer de mama, meduloblastoma, carcinoma escamocelular, carcinosarcoma, carcinoma

adenoquístico, carcinoma epidermoide, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de células renales, papiloma o un epidermoidoma.

5 Determinadas realizaciones proporcionadas en este documento incluyen el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar la psoriasis, el linfoma o el mieloma en un animal en que la actividad de la ruta de hedgehog contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad.

10 Se describen en este documento métodos para modular la actividad de la ruta de hedgehog, en el que dichos métodos incluyen administrar a un sistema o un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la invención. En determinadas realizaciones, dicha modulación es inhibición de la actividad de la ruta de hedgehog y los compuestos de la invención son antagonistas de la actividad de la ruta de hedgehog.

15 Se describen en este documento métodos de uso de inhibición de la ruta de hedgehog en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, N-óxidos, solvatos e isómeros de los mismos. En determinadas realizaciones de dichos métodos de uso, la célula tiene un fenotipo de pérdida funcional de Ptc, ganancia funcional de hedgehog, ganancia funcional de smoothened, ganancia funcional de Gli o sobreexpresión de ligandos de hedgehog. En determinadas realizaciones de dichos métodos de uso, la célula se pone en contacto con el antagonista de hedgehog *in vivo* o *in vitro*. En determinadas realizaciones de dichos métodos de uso, el compuesto se administra a un animal como parte de una aplicación terapéutica. En determinadas realizaciones de dichos métodos de uso, la aplicación terapéutica se selecciona de cáncer de piel no melanocítico, mieloma, linfoma y psoriasis. En determinadas realizaciones de dichos métodos de uso, la aplicación terapéutica se selecciona de síndrome del nevo basocelular, carcinoma basocelular y trastornos de hiperproliferación ósea. En determinadas realizaciones de dichos métodos de uso, los trastornos de hiperproliferación ósea se seleccionan de acromegalia, macrocefalia, síndrome de Sotos, displasia diafisaria progresiva, displasia craneodiafisaria, trastornos de hiperostosis endóstica, incluyendo la enfermedad de Van Buchem (tipos I y II) y escleroosteosis. En determinadas realizaciones de dichos métodos de uso, los trastornos de hiperostosis endóstica se seleccionan de la enfermedad de Van Buchem tipos I y II. En determinadas realizaciones de dichos métodos de uso, la aplicación terapéutica es el tratamiento del crecimiento de vello indeseado seleccionado de nevos pilosos y prevención cosmética del recrecimiento del vello después de depilación.

35 También se describen métodos de uso de inhibición de la proliferación indeseada de una célula, que comprenden poner en contacto la célula con un compuesto de la reivindicación 1. En determinadas realizaciones de dichos métodos de uso, el compuesto se administra a un animal como parte de una aplicación terapéutica. En determinadas realizaciones de dichos métodos de uso, la aplicación terapéutica se selecciona de cáncer de piel no melanocítico, mieloma, linfoma y psoriasis.

40 Se describen en este documento métodos de uso para inducir la apoptosis de células de linfoma o mieloma. Dichos métodos de uso implican poner en contacto las células con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la invención, que inhibe la ruta de señalización de hedgehog. En determinadas realizaciones, los métodos de uso se refieren a inducir la apoptosis de células tumorales que están presentes en un sujeto. En otras realizaciones, los métodos de uso se refieren a inducir la apoptosis de células de linfoma o mieloma que no expresan Gli3.

45 Otro aspecto proporcionado en este documento es métodos para su uso de tratamiento o mejora de una enfermedad o trastorno en un paciente, en el que la actividad de la ruta de hedgehog está implicada en dicha enfermedad o trastorno y la modulación de la actividad de la ruta de hedgehog puede prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o sintomatología de dichas enfermedades o trastornos. Dichos métodos para su uso incluyen administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, N-óxido, solvato, hidrato, isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones de dichos métodos para su uso, la enfermedad o trastorno para su uso, la enfermedad o trastorno es una enfermedad proliferativa celular, una enfermedad dermatológica o una enfermedad autoinmunitaria. En determinadas realizaciones de dichos métodos para su uso, la enfermedad o trastorno es cáncer, dermatitis, queratosis actínica, carcinoma basocelular, psoriasis, linfoma, mieloma, cáncer de mama, meduloblastoma, carcinoma escamocelular, carcinosarcoma, carcinoma adenoquístico, carcinoma epidermoide, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de células renales, papiloma o un epidermoidoma. En determinadas realizaciones, son métodos de uso de tratamiento o mejora de la psoriasis, linfoma o mieloma en un sujeto en que la modulación de la actividad de la ruta de hedgehog puede prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o sintomatología de la psoriasis, linfoma o mieloma. Dichos métodos para su uso incluyen administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, N-óxido, solvato, hidrato, isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto proporcionado en este documento es compuestos para su uso en un método de tratamiento médico, en el que el método de tratamiento médico es para tratar una enfermedad o trastorno donde la ruta de hedgehog está implicada, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona de síndrome del nevo basocelular, carcinoma

basocelular, trastornos de hiperproliferación ósea, cáncer de piel no melanocítico, mieloma, linfoma y psoriasis, y en el que el compuesto es un compuesto de la invención proporcionado en este documento.

Descripción detallada de la invención

5

Definiciones

Salvo que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen los mismos significados que los comprendidos normalmente por los expertos en la materia a la pertenece esta invención. Las siguientes referencias proporcionan a los expertos en la materia una definición general de muchos de los términos usados en esta invención: *Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology*, Smith *et al.* (eds.), Oxford University Press (ed. revisada, 2000); *Dictionary of Microbiology and Molecular Biology*, Singleton *et al.* (Eds.), John Wiley & Sons (3.^a ed., 2002); y *A Dictionary of Biology (Oxford Paperback Reference)*, Martin y Hine (Eds.), Oxford University Press (4.^a ed., 2000). Además, las siguientes definiciones se proporcionan para ayudar al lector en la práctica de la invención.

El término "alquilo", como se usa en este documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada saturada. En determinadas realizaciones un grupo alquilo está opcionalmente sustituido. Como se usan en este documento, los términos "alquilo C₁-C₃", "alquilo C₁-C₄", "alquilo C₁-C₅", "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₇" y "alquilo C₁-C₈" se refieren a un grupo alquilo que contiene al menos 1, y como máximo 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo, como se usan en este documento, incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y similares.

El término "alquileo," como se usa en este documento, se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena ramificada o lineal saturada derivado de un grupo alquilo. En determinadas realizaciones un grupo alquileo está opcionalmente sustituido. Como se usan en este documento, los términos "alquileo C₁-C₃", "alquileo C₁-C₄", "alquileo C₁-C₅", "alquileo C₁-C₆", "alquileo C₁-C₇" y "alquileo C₁-C₈" se refieren a un grupo alquileo que contiene al menos 1, y como máximo 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos no limitantes de grupos alquileo, como se usan en este documento, incluyen, metileno, etileno, *n*-propileno, isopropileno, *n*-butileno, isobutileno, *sec*-butileno, *t*-butileno, *n*-pentileno, isopentileno, hexileno y similares.

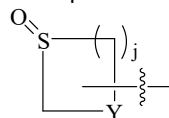
El término "alcoxi," como se usa en este documento, se refiere al grupo -OR_a, donde R_a es un grupo alquilo como se define en este documento. Un grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituido. Como se usan en este documento, los términos "alcoxi C₁-C₃", "alcoxi C₁-C₄", "alcoxi C₁-C₅", "alcoxi C₁-C₆", "alcoxi C₁-C₇" y "alcoxi C₁-C₈" se refieren a un grupo alcoxi en el que el resto alquilo contiene al menos 1, y como máximo 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi, como se usan en este documento, incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butiloxi, *t*-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi y similares.

El término "arilo," como se usa en este documento, se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos condensados y tricíclicos condensados que tienen un total de cinco a catorce miembros en el anillo, en los que al menos un anillo del sistema es aromático y en los que cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo. En determinadas realizaciones un grupo arilo está opcionalmente sustituido. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo, como se usan en este documento, incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo, indenilo, azuleno, antraceno y similares.

El término "arileno," como se usa, significa un radical divalente derivado de un grupo arilo. En determinadas realizaciones un grupo arileno está opcionalmente sustituido.

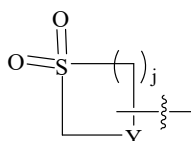
El término "ciano," como se usa en este documento, se refiere a un grupo -CN.

La expresión "sulfinilo cíclico", como se usa en este documento, se refiere a un grupo que tiene la estructura



, donde *j* es un número entero de 0 a 4; *Y* es N, NR, CR' o -(CR'R)-; R y cada R' se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo C₁-C₈ halosustituido y alcoxi C₁-C₈ halosustituido. En determinadas realizaciones dichos restos sulfinilo cíclico están opcionalmente sustituidos. Como se usan en este documento, la expresiones "sulfinilo cíclico C₂-C₃", "sulfinilo cíclico C₂-C₄", "sulfinilo cíclico C₂-C₅" y "sulfinilo cíclico C₂-C₆" se refieren a un grupo sulfinilo cíclico que contiene al menos 2, y como máximo 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

La expresión "sulfonilo cíclico", como se usa en este documento, se refiere a un grupo que tiene la estructura



5 donde j es un número entero de 0 a 4; Y es N, NR, CR' o $-(CR'R')$; R y cada R' se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo C₁-C₈ halosustituido y alcoxi C₁-C₈ halosustituido. En determinadas realizaciones dichos restos sulfonilo cíclico están opcionalmente sustituidos. Como se usan en este documento, la expresiones "sulfonilo cíclico C₂-C₃", "sulfonilo cíclico C₂-C₄", "sulfonilo cíclico C₂-C₅" y "sulfonilo cíclico C₂-C₆" se refieren a un grupo sulfonilo cíclico que contiene al menos 2, y como máximo 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

10 El término "cicloalquilo," como se usa en este documento, se refiere a un conjunto de anillos monocíclico, bicíclico condensado, tricíclico condensado o policíclico unido mediante puente saturado o parcialmente insaturado. Como se usan en este documento, los términos "cicloalquilo C₃-C₅", "cicloalquilo C₃-C₆", "cicloalquilo C₃-C₇", "cicloalquilo C₃-C₈", "cicloalquilo C₃-C₉" y "cicloalquilo C₃-C₁₀" refieren a un grupo cicloalquilo en el que el conjunto de anillos monocíclico, bicíclico condensado o policíclico unido por puente saturado o parcialmente insaturado contiene al menos 3, y como máximo 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. En determinadas realizaciones un grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido. Los ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo, como se usan en este documento, incluyen ciclopropilo, 15 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoñilo, ciclodecilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, decahidronaftalenilo, 2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indenilo y similares.

El término "halógeno," como se usa en este documento, se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

20 El término "halo", como se usa en este documento, se refiere a los radicales de halógeno: fluoro (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) y yodo (-I).

25 Las expresiones "haloalquilo" o "alquilo halosustituido", como se usan en este documento, se refieren a un grupo alquilo como se define en este documento, sustituido con uno o más grupos halógeno, en el que los grupos halógeno son iguales o diferentes. En determinadas realizaciones un grupo haloalquilo está opcionalmente sustituido. Los ejemplos no limitantes de dichos grupos haloalquilo de cadena ramificada o lineal, como se usan en este documento, incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y *n*-butilo sustituido con uno o más grupos halógeno, en los que los grupos halógeno son iguales o diferentes incluyendo, aunque sin limitación, trifluorometilo, pentafluoroetilo y similares.

30 Las expresiones "haloalcoxi" o "alcoxi halosustituido", como se usan en este documento, se refieren a un grupo alcoxi como se define en este documento, sustituido con uno o más grupos halógeno, en el que los grupos halógeno son iguales o diferentes. En determinadas realizaciones un grupo haloalcoxi está opcionalmente sustituido. Los ejemplos no limitantes de dichos grupos haloalquino de cadena ramificada o lineal, como se usan en este documento, incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butiloxi, *t*-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi y similares, sustituidos con uno o más grupos halógeno, en los que los grupos halógeno son iguales o diferentes.

35 El término "heteroalquilo" como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo como se define en este documento en el que uno o más átomos de carbono están independientemente remplazados por uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, o combinaciones de los mismos.

40 El término "heteroarilo," como se usa en este documento, se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos condensados y tricíclicos condensados que tienen un total de cinco a catorce miembros en el anillo, en los que al menos un anillo del sistema es aromático, al menos un anillo del sistema contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en los que cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo. Un grupo heteroarilo puede contener uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones un grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo, como se usan en este documento, incluyen benzofuranilo, benzofurazanilo, benzoxazolilo, benzopirano, benzotiazolilo, benzotienilo, benzazepinilo, bencimidazolilo, benzotiopirano, benzo[1,3]dioxol, benzo[b]furilo, benzo[b]tienilo, cinolinilo, furazanilo, furilo, furopiridinilo, imidazolilo, indolilo, indolizino, indolin-2-ona, indazolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,8-naftiridinilo, oxazolilo, oxaindolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinazolinilo, 4H-quinolizino, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo y tetrazolilo.

45 El término "heterocicloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un cicloalquilo, como se define en este documento, en el que uno o más de los carbonos del anillo están remplazados por un resto seleccionado de -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-, en el que R es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o un grupo protector de nitrógeno, con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O o S adyacentes. En determinadas realizaciones un grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo, como se usan en este documento, incluyen morfolino, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, piperazinilo, piperidinilo, piperidinil-2-ona, piperidinil-3-ona, piperidinil-4-ona, 1,4-dioxo-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo, 2H-pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 60

1,3-dioxolanilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, azepanilo, hexahidro-1,4-diazepinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tioxanilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, oxepanilo, tiepanilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo y 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo.

El término "heteroátomo", como se usa en este documento, se refiere a uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio.

El término "hidroxilo", como se usa en este documento, se refiere al grupo -OH.

Las expresiones "hidroxialquilo" o "alquilo hidroxisustituido" como se usan en este documento, se refieren a un grupo alquilo como se define en este documento sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Los ejemplos no limitantes de grupos hidroxialquilo C₁-C₆ de cadena ramificada o lineal, como se usan en este documento, incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y *n*-butilo sustituidos con uno o más grupos hidroxilo.

La expresión "opcionalmente sustituido", como se usa en este documento, significa que el grupo mencionado puede estar sustituido o no con uno o más grupos adicionales seleccionados individual e independientemente de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, mercaptilo, ciano, halo, carbonilo, tiocarbonilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, perhaloalquilo, perfluoroalquilo y amino, incluyendo grupos mono- y disustituidos, y los derivados protegidos de los mismos. Los ejemplos no limitantes de sustituyentes opcionales incluyen, halo, -CN, =O, -O, -C(O)R, -C(O)O, -OC(O)R, -OC(O)O, -C(O)NHR, -C(O)NR₂, -OC(O)NHR, -OC(O)NR₂, -SR-, -S(O)R, -S(O)₂R, -NHR, -N(R)₂, -NHC(O)R, -NRC(O)R, -NHC(O)O, -NRC(O)O, S(O)₂NHR, -S(O)₂N(R)₂, -NHS(O)₂, -NRS(O)₂, -NHS(O)₂R, -NRS(O)₂R, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo C₁-C₈ halosustituidos, alcoxi C₁-C₈ halosustituido, donde cada R se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo C₁-C₈ halosustituido y alcoxi C₁-C₈ halosustituido. La colocación y número de dichos grupos sustituyentes se hace de acuerdo con las limitaciones de valencia bien comprendidas de cada grupo, por ejemplo, =O es un sustituyente adecuado para un grupo alquilo, pero no para un grupo arilo.

El término "solvato", como se usa en este documento, se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (a modo de ejemplo, un compuesto de la invención, o una sal del mismo, como se describe en este documento) y un disolvente. Los ejemplos no limitantes de un disolvente son agua, acetona, metanol, etanol y ácido acético.

El término "aceptable", con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se usa en este documento, significa que no tiene efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que se está tratando.

El término "administrar" o "administración" del presente compuesto significa proporcionar un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo a un sujeto que necesita tratamiento.

La expresión "agente" o "agente de ensayo", como se usa en este documento, incluye cualquier sustancia, molécula, elemento, compuesto, entidad o una combinación de los mismos. Incluye, aunque sin limitación, una proteína, un polipéptido, una molécula orgánica pequeña, un polisacárido, un polinucleótido y similares. Puede ser un producto natural, un compuesto sintético o un compuesto químico, o una combinación de dos o más sustancias. Salvo que se especifique de otro modo, los términos "agente", "sustancia" y "compuesto" pueden usarse indistintamente.

El término "cáncer", como se usa en este documento, se refiere a un crecimiento anómalo de células que tienden a proliferar de una manera incontrolada y, en algunos casos, a metastatizar (propagarse). El tipo de cáncer incluye, aunque sin limitación, tumores sólidos de mamífero, así como neoplasias hemáticas. Los "tumores sólidos de mamífero" incluyen cánceres de la cabeza y el cuello, los pulmones, el corazón, mesotelioma, el mediastino, el esófago, el endometrio, el estómago, el páncreas u otro órgano endocrino, la glándula tiroidea, el sistema hepatobiliar, el intestino delgado, el colon, colorrectal, el recto, el ano, renal, la uretra, la vejiga, el intestino grueso, la próstata, la uretra, el pene, los testículos, órganos ginecológicos, los ovarios, las mamas, el sistema endocrino, la piel (melanoma), el sistema nervioso central incluyendo el cerebro; sarcomas de partes blandas y huesos; y melanoma de origen cutáneo e intraocular. Las "neoplasias hemáticas" incluyen leucemia y linfomas infantiles, enfermedad de Hodgkin, linfomas de origen linfocítico y cutáneo, leucemia aguda y crónica, neoplasia de plasmocitos y cánceres asociados con SIDA. Además, puede tratarse un cáncer en cualquier estadio de progresión, tal como cánceres primarios, metastásicos y recidivantes. Puede encontrarse información con respecto a numerosos tipos de cánceres, por ejemplo, en la American Cancer Society, o en, por ejemplo, Wilson *et al.* (1991) Harrison's Principles of Internal Medicine, 12.^a edición, McGraw-Hill, Inc. Se contemplan tanto usos en seres humanos como usos veterinarios. Los cánceres que son particularmente susceptibles a tratamiento por los compuestos y métodos de la invención incluyen, aunque sin limitación, gliomas, meduloblastomas, tumores neuroectodérmicos primitivos (PNETS), carcinoma basocelular (BCC), cánceres pulmonares microcíticos, cánceres pulmonares no microcíticos, tumores del tubo gastrointestinal,

rabdomiosarcomas, sarcomas de partes blandas, tumores pancreáticos, tumores de vejiga y tumores de próstata. Como se usa en este documento, la expresión "uno o más trastornos hiperproliferativos malignos" incluye, aunque sin limitación, cánceres, trastornos proliferativos neuronales, enfermedades proliferativas de la médula ósea y leucemias. Como se usa en este documento, la expresión "uno o más trastornos hiperproliferativos no malignos" incluye, aunque sin limitación, trastornos proliferativos no malignos y no neoplásicos, tales como hiperplasia del músculo liso en vasos sanguíneos, cicatrización cutánea, y fibrosis pulmonar.

El término "vehículo", como se usa en este documento, se refiere a compuestos o agentes químicos que facilitan la incorporación de un compuesto descrito en este documento en células o tejidos.

Las expresiones "coadministración" o "administración combinada" o similares, como se usan en este documento, se pretende que abarquen la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y se pretende que incluyan pautas de tratamiento en las que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o a la vez.

La expresión "poner en contacto", como se usa en este documento, tiene su significado normal y se refiere a combinar dos o más moléculas (a modo de ejemplo solamente, un compuesto orgánico de molécula pequeña y un polipéptido) o combinar moléculas y células (a modo de ejemplo solamente, un compuesto y una célula). El contacto puede producirse *in vitro*, a modo de ejemplo solamente, combinando dos o más agentes o combinando un compuesto y una célula o un lisado celular en un tubo de ensayo u otro recipiente. El contacto también puede producirse en una célula o *in situ*, a modo de ejemplo solamente, poniendo en contacto dos polipéptidos en una célula mediante coexpresión en la célula de polinucleótidos recombinantes que codifican los dos polipéptidos, o en un lisado celular. El contacto puede producirse *in vivo*.

La expresión "trastorno dermatológico", como se usa en este documento, se refiere un trastorno de la piel. Dichos trastornos dermatológicos incluyen, aunque sin limitación, trastornos proliferativos o inflamatorios de la piel tales como la dermatitis atópica, trastornos ampollosos, enfermedades del tejido conjuntivo, eccema/dermatitis de contacto, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjögren-Larsson, queratosis actínica, carcinoma basocelular y urticaria.

El término "diluyente", como se usa en este documento, se refiere a compuestos químicos que se usan para diluir un compuesto descrito en este documento antes de suministrarlo. También se pueden usar diluyentes para estabilizar compuestos descritos en este documento.

Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usan en este documento, se refieren a una cantidad suficiente de un compuesto descrito en este documento que se está administrando que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El resultado puede ser la reducción y/o mitigación de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se divulga en este documento requerida para proporcionar una disminución significativa desde un punto de vista clínico en síntomas de la enfermedad. Una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual se puede determinar usando técnicas, tales como un estudio de aumento escalonado de la dosis.

Los términos "potenciar" o "potenciación", como se usan en este documento, significan incrementar o prolongar en potencia o duración un efecto deseado. Por tanto, en lo que respecta a la potenciación del efecto de agentes terapéuticos, el término "potenciación" se refiere a la capacidad de incrementar o prolongar en potencia o duración el efecto de otros agentes terapéuticos sobre un sistema. Una "cantidad eficaz de potenciación", como se usa en este documento, se refiere a una cantidad adecuada para potenciar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

Las expresiones "fibrosis" o "trastorno fibrosante", como se usan en este documento, se refieren a afecciones que siguen a inflamación aguda o crónica y están asociadas con la acumulación anómala de células y/o colágeno e incluyen, aunque sin limitación, fibrosis de órganos o tejidos individuales tales como el corazón, el hígado, los riñones, las articulaciones, los pulmones o la piel, e incluyen trastornos tales como fibrosis pulmonar idiopática y alveolitis fibrosante criptogénica.

El término "yatrógeno/a", como se usa en este documento, significa una afección, trastorno o enfermedad creada o empeorada por tratamiento médico o quirúrgico.

El término "hedgehog", como se usa en este documento, se refiere a cualquier miembro de la familia de hedgehog, incluyendo sonic, indian, desert y tiggly winkle. El término puede usarse para indicar la proteína o el gen. El término también se usa para describir secuencias homólogas/ortólogas en diferentes especies de animales.

Las expresiones "ruta de señalización de hedgehog (Hh)" y "señalización de hedgehog (Hh)", como se usan en este

documento, se usan indistintamente y se refieren a la cadena de eventos normalmente mediada por diversos miembros de la cascada de señalización tales como hedgehog, patched (Ptch), smoothened (Smo) y Gli. La ruta de hedgehog puede activarse incluso en ausencia de una proteína hedgehog activando un componente posterior. A modo de ejemplo solamente, la sobreexpresión de Smo activará la ruta en ausencia de hedgehog. Los componentes de señalización de Hh o miembros de la ruta de señalización de Hh se refieren a productos génicos que participan en la ruta de señalización de Hh. Un componente de señalización de Hh frecuentemente afecta de forma material o sustancial a la transmisión de la señal de Hh en células/tejidos, típicamente provocando cambios en el grado del nivel de expresión génica posterior y/o cambios fenotípicos. Los componentes de señalización de Hh, dependiendo de su función biológica y efectos sobre el resultado final de la activación/expresión génica posterior, pueden dividirse en reguladores positivos y negativos. Un regulador positivo es un componente de señalización de Hh que afecta positivamente a la transmisión de la señal de Hh, es decir, estimula los eventos biológicos posteriores cuando Hh está presente. Ejemplos incluyen hedgehog, Smo y Gli. Un regulador negativo es un componente de señalización de Hh que afecta negativamente a la transmisión de la señal de Hh, es decir, inhibe los eventos biológicos posteriores cuando Hh está presente. Ejemplos incluyen (aunque sin limitación) Ptch y SuFu.

Las expresiones "uno o más antagonistas de la señalización de hedgehog", "antagonistas de la señalización de Hh" e "inhibidores de la ruta de señalización de Hh", como se usan en este documento, se usan indistintamente y se refieren a agentes que inhiben la bioactividad de un componente positivo de señalización de Hh (tal como hedgehog, Ptch o Gli) o regulan por disminución la expresión del componente de señalización de Hh. También incluyen agentes que regulan por aumento un regulador negativo del componente de señalización de Hh. Un antagonista de la señalización de hedgehog se puede referir a una proteína codificada por cualquiera de los genes de la ruta de hedgehog, incluyendo (aunque sin limitación) sonic, indian o desert hedgehog, smoothened, ptch-1, ptch-2, gli-1, gli-2, gli-3, etc.

La expresión "ganancia funcional de hedgehog", como se usa en este documento, se refiere a una modificación aberrante o mutación de un gen Ptc, gen hedgehog o gen smoothened, o una disminución (o pérdida) en el nivel de expresión de dicho gen, que provoca un fenotipo que se parece a poner en contacto una célula con una proteína hedgehog, por ejemplo, activación aberrante de una ruta de hedgehog. La ganancia funcional puede incluir una pérdida de la capacidad del producto génico Ptc de regular el nivel de expresión de genes Gli, por ejemplo, Gli1, Gli2 y Gli3. La expresión "ganancia funcional de hedgehog" se usa también en este documento para referirse a cualquier fenotipo celular similar (por ejemplo, que muestre proliferación excesiva) que se produce debido a una alteración en cualquier parte en la ruta de transducción de señales de hedgehog incluyendo, aunque sin limitación, una modificación o mutación de la propia hedgehog. Por ejemplo, una célula tumoral con una tasa de proliferación alta de forma anómala debido a la activación de la ruta de señalización de hedgehog tendría un fenotipo de "ganancia funcional de hedgehog", incluso si hedgehog no está mutado en esa célula.

Las expresiones "uno o más trastornos relacionados con Hedgehog" o "una o más enfermedades relacionadas con Hedgehog", como se usan en este documento, incluyen enfermedades y trastornos asociados con la alteración o aberración de la ruta de Hedgehog, así como trastornos asociados con estados de crecimiento normales, pero indeseados, relacionados con la activación de la ruta de Hedgehog. El "uno o más trastornos relacionados con Hedgehog" incluyen, aunque sin limitación, formación de tumores, cáncer, neoplasia, trastornos hiperproliferativos malignos y trastornos hiperproliferativos no malignos. El "uno o más trastornos relacionados con Hedgehog" también incluyen hiperplasia benigna de próstata, psoriasis, degeneración macular húmeda, osteopetrosis y crecimiento de vello indeseado.

La expresión "pérdida funcional de patched", como se usa en este documento, se refiere a una modificación aberrante o mutación de un gen Ptc, o un nivel disminuido de expresión del gen, que provoca un fenotipo que se parece a poner en contacto una célula con una proteína hedgehog, por ejemplo, activación aberrante de una ruta de hedgehog. La pérdida funcional puede incluir una pérdida de la capacidad del producto génico Ptc de regular el nivel de expresión de genes Gli, por ejemplo, Gli1, Gli2 y Gli3.

La expresión "ganancia funcional de Gli", como se usa en este documento, se refiere a una modificación aberrante o mutación de un gen Gli, o un nivel aumentado de expresión del gen, que provoca un fenotipo que se parece a poner en contacto una célula con una proteína hedgehog, por ejemplo, activación aberrante de una ruta de hedgehog.

Las expresiones "inhibir" o "inhibición", como se usan en este documento en el contexto de crecimiento tumoral o crecimiento de células tumorales, se refieren a aparición retardada de tumores primarios o secundarios, desarrollo ralentizado de tumores primarios o secundarios, manifestación disminuida de tumores primarios o secundarios, gravedad ralentizada o disminuida de efectos secundarios de la enfermedad, o crecimiento tumoral detenido y regresión de tumores. En el contexto de la modulación de las actividades enzimáticas, la inhibición se refiere a supresión reversible o reducción de una actividad enzimática, incluyendo inhibición competitiva, anticompétitiva y no competitiva. Estas se pueden distinguir experimentalmente mediante los efectos del inhibidor sobre la cinética de reacción de la enzima, que puede analizarse en términos de la ecuación básica de la velocidad de Michaelis-Menten. La inhibición competitiva se produce cuando el inhibidor puede combinarse con la enzima libre de tal manera que compita con el sustrato normal por la unión en el sitio activo. Un inhibidor competitivo reacciona reversiblemente con la enzima para formar un complejo de enzima-inhibidor [EI], análogos al complejo de enzima-sustrato.

El término "modular", como se usa en este documento, significa interactuar con una diana directa o indirectamente para alterar la actividad de la diana incluyendo, a modo de ejemplo solamente, para potenciar la actividad de la diana, para inhibir la actividad de la diana, para limitar la actividad de la diana o para ampliar la actividad de la diana.

5 El término "modulador", como se usa en este documento, se refiere a una molécula que interactúa con una diana directa o indirectamente. Las interacciones incluyen, aunque sin limitación, las interacciones de un agonista o un antagonista.

10 La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, se refiere a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no anula la actividad biológica o las propiedades de los compuestos descritos en este documento. Dichos materiales se administran a un individuo sin provocar efectos biológicos no deseables ni interactuar de un modo perjudicial con ninguno de los componentes de la composición en la que están contenidos.

15 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, se refiere a una formulación de un compuesto que no provoca irritación significativa a un organismo al que se administra y no anula la actividad biológica ni las propiedades de los compuestos descritos en este documento.

20 El término "prevenir" o "prevención", como se usan en este documento, se refieren a una inhibición completa del desarrollo de tumores primarios o secundarios o cualquier efectos secundario de la enfermedad.

25 Las expresiones "combinación" o "combinación farmacéutica", como se usan en este documento, significan un producto que es el resultado de la mezcla o combinación de más de un principio activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los principios activos. La expresión "combinación fija" significa que los principios activos, a modo de ejemplo, un compuesto de la invención y un agente terapéutico adicional, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación. La expresión "combinación no fija" significa que los principios activos, a modo de ejemplo, un compuesto de la invención y un agente terapéutico adicional, se administran ambos a un paciente como entidades separadas simultánea, concurrente o secuencialmente sin límites de tiempo específicos, en la que dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los 2 compuestos en el organismo del paciente. Esto último también se aplica a la politerapia, por ejemplo, la administración de 3 o más principios activos.

35 Las expresiones "composición" o "composición farmacéutica", como se usan en este documento, se refieren a una mezcla de al menos un compuesto de la invención descrito en este documento con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes.

40 La expresión "ganancia funcional de smoothened", como se usa en este documento, se refiere a una modificación aberrante o mutación de un gen Smo, o un nivel aumentado de expresión del gen, que provoca un fenotipo que se parece a poner en contacto una célula con una proteína hedgehog, por ejemplo, activación aberrante de una ruta de hedgehog.

45 El término "sujeto" incluye mamíferos, especialmente seres humanos. También engloba otros animales no humanos tales como vacas, caballos, ovejas, cerdos, gatos, perros, ratones, ratas, conejos, cobayas, monos.

50 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en este documento, se refiere a cualquier cantidad de un compuesto que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado un tratamiento mejorado, curación, prevención o mitigación de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

55 Los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento", como se usan en este documento, se refieren a métodos de alivio, reducción o mitigación de los síntomas de una enfermedad o afección, prevención de síntomas adicionales, mitigación o prevención o retardo de las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibición de la enfermedad o afección, detención del desarrollo de la enfermedad o afección, alivio de la enfermedad o afección, inducción de la regresión de la enfermedad o afección, alivio de un estado causado por la enfermedad o afección, o cese de los síntomas de la enfermedad o afección de manera profiláctica (prevenir o retardar la aparición de la enfermedad, o prevenir la manifestación de los síntomas clínicos o subclínicos de la misma) y/o de manera terapéutica. En el contexto del crecimiento tumoral, los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refieren a detener el crecimiento tumoral, y a la regresión parcial o completa de los tumores.

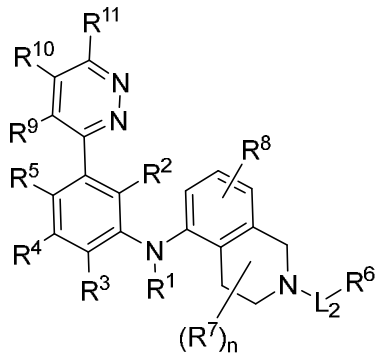
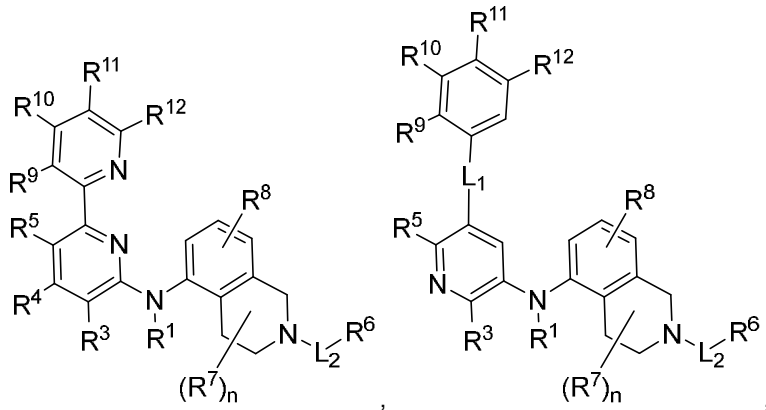
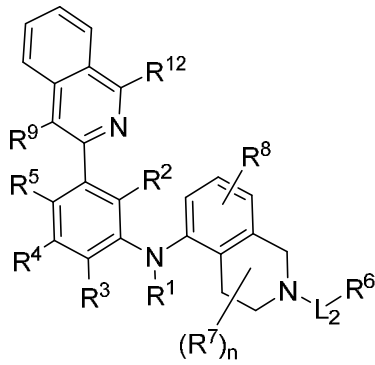
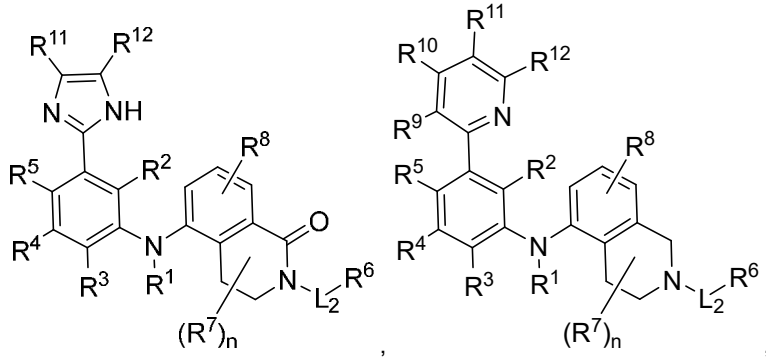
60 Los nombres de compuestos proporcionados en este documento se obtuvieron usando ChemDraw Ultra 10.0 (CambridgeSoft®) o JChem, versión 5.0.3 (ChemAxon).

Otros objetos, características y ventajas de los métodos, composiciones y combinaciones descritos en este documento llegarán a ser evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones específicas, se dan a modo de ilustración solamente.

5

Compuestos y composiciones

Los compuestos mencionados anteriormente se seleccionan de:



en los que:

- 5 L¹ se selecciona de un enlace, -O-, -O(CR¹⁴R¹⁴)_m-, -(CR¹⁴R¹⁴)_mO- y -C(O)NR¹⁶-;
 L² se selecciona de un enlace, -(CR¹⁴R¹⁴)_m-, -(CR¹⁴R¹⁵)_m-, -C(O)-, -C(O)(CR¹⁴R¹⁴)_m- y -
 C(O)(CR¹⁴R¹⁵)_m;
- 10 cada L³ se selecciona independientemente de un enlace, -(CR¹⁴R¹⁴)_m-, -C(O)-, -C(O)O- y -
 O(CR¹⁴R¹⁵)_m-;
 R¹ es H o alquilo C₁-C₆;
- 15 R², R³ y R⁴ cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆ y L³NR¹⁶R¹⁷;
 cada R⁵ se selecciona independientemente de H, CN, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi
 C₁-C₆ halosustituido, L³OR¹³, C(O)OR¹³ y L³NR¹⁶R¹⁷;
- 20 cada R⁶ se selecciona independientemente de H, S(O)R¹³, SO₂R¹³, SO₂NR¹⁶R¹⁷, L³NR¹⁶R¹⁷,
 C(O)OR¹³, OR¹³, NR¹⁶R¹⁷, C(O)NR¹⁶R¹⁷, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈,
 alquilo C₁-C₆ sustituido con 1-4 grupos OH, heteroarilo, heterocicloalquilo, sulfinilo cíclico C₃-
 C₆, sulfonilo cíclico C₃-C₆ y arilo, en el que el heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈, sulfinilo cíclico C₃-
 C₆, sulfonilo cíclico C₃-C₆ y arilo de R⁶ están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes
 seleccionados de halo, CN, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ halosustituido, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-
 C₆ halosustituido y alquilo C₁-C₆ sustituido con 1-4 grupos -OH;
- 25 cada R⁷ se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₆, o dos R⁷ junto con el carbono al
 que están unidos forman un grupo C=O;
 cada R⁸ se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₆;
- 30 cada R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de H, CN, halo, alquilo C₁-C₆, alquilo
 C₁-C₆ halosustituido, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ halosustituido-, L³OR¹³, L³NR¹⁶R¹⁷, L³R¹³, L³R¹⁴,
 fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, halo,
 CN, L³NR¹⁶R¹⁷ y OR¹³, y heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes
 seleccionados de alquilo C₁-C₆, halo, CN, L³NR¹⁶R¹⁷ y L³OR¹³;
- 35 como alternativa R¹⁰ y R¹¹ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un fenilo
 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, halo, CN,
 L³NR¹⁶R¹⁷ y L³OR¹³, o R¹⁰ y R¹¹ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman
 un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados
 de alquilo C₁-C₆, halo, CN, L³NR¹⁶R¹⁷ y L³OR¹³;
- 40 como alternativa R¹¹ y R¹² junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un fenilo
 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, halo, CN,
 L³NR¹⁶R¹⁷ y L³OR¹³, o R¹⁰ y R¹¹ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman
 un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados
 de alquilo C₁-C₆, halo, CN, L³NR¹⁶R¹⁷ y L³OR¹³;
- 45 cada R¹³ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-
 C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, alquilo C₁-C₆ sustituido con 1-4 grupos -OH, heteroarilo y arilo,
 donde el heteroarilo y el arilo de R¹³ están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes
 seleccionados de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈ y
 alquilo C₁-C₆ sustituido con 1-4 grupos -OH;
- 50 cada R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de H, halo, OH, CN, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆
 sustituido con 1-4 grupos -OH, alquilo C₁-C₆ halosustituido, alcoxi C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆
 halosustituido;
 o R¹⁴ y R¹⁵ junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₈;
- 55 cada R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con
 1-4 grupos -OH;
- 60 cada m es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
 cada n es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6,
- 65 y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, N-óxidos, solvatos e isómeros de los mismos.

En determinadas realizaciones de dichos compuestos R¹ es H.

55 En determinadas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente R², R³ y R⁴ cada uno se selecciona
 independientemente de H, halo, CN, alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ halosustituido.

60 En determinadas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente cada R⁵ se selecciona
 independientemente de H, CN, halo, alquilo C₁-C₆, L³OR¹³, -C(O)OR¹³ y L³NR¹⁶R¹⁷.

65 En determinadas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente cada R⁷ se selecciona
 independientemente de H y alquilo C₁-C₆, o dos R⁷ junto con el carbono al que están unidos forman un grupo C=O.

En determinadas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente cada R⁸ se selecciona
 independientemente de H y alquilo C₁-C₆.

En determinadas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente cada R⁹ se selecciona independientemente de H, halo y alquilo C₁-C₆.

- 5 En determinadas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente cada R¹⁰ se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C₁-C₆, L³OR¹³ y L³NR¹⁶R¹⁷.

10 En determinadas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, CN, L³R¹³, L³R¹⁴, L³OR¹³, L³NR¹⁶R¹⁷, un arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, halo, CN, L³NR¹⁶R¹⁷ y OR¹³, y un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, halo, CN, L³NR¹⁶R¹⁷ y L³OR¹³.

15 En determinadas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente cada R¹² se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, CN, L³OR¹³ y L³NR¹⁶R¹⁷.

En determinadas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente cada R⁵ se selecciona independientemente de -Cl o metilo.

20 Los compuestos de la invención, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, y composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento también incluyen todas las variaciones isotópicas adecuadas de dichos compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos e isómeros de los mismos, y composiciones farmacéuticas. Una variación isotópica de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se define como una en que al menos un átomo se reemplaza por un átomo
25 que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica que suele encontrarse en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen, aunque sin limitación, isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno y oxígeno tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl y ¹²³I. Determinadas variaciones isotópicas de los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo,
30 aquellas en que se incorpora un isótopo radioactivo tal como ³H o ¹⁴C son útiles en los estudios de distribución en los tejidos del fármaco y/o el sustrato. En ejemplos particulares, se pueden usar los isótopos ³H y ¹⁴C por su facilidad de preparación y detectabilidad. En otros ejemplos, la sustitución con isótopos tales como ²H puede ofrecer determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, tal como el aumento de la semivida *in vivo* o la necesidad de menores dosis. Las variaciones isotópicas de los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables,
35 solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos, y composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se preparan mediante procedimientos convencionales usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

40 Procesos para fabricar compuestos de la invención

Los procedimientos generales para preparar compuestos de la invención se describen en los ejemplos, *infra*. En las reacciones descritas, los grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, en el lugar que se quiere que se encuentren en el producto final, se pueden proteger para evitar su participación no deseada en las reacciones. Se pueden usar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica habitual (véase, por
45 ejemplo, T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991).

En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se preparan como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto de la invención con un ácido orgánico o ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, una sal de adición de base
50 farmacéuticamente aceptable de compuestos descritos en este documento se prepara haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto de la invención con una base orgánica o base inorgánica farmacéuticamente aceptable. Como alternativa, las formas salinas de los compuestos descritos en este documento se preparan usando sales de los materiales de partida o intermedios. En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en este documento están en forma de otras sales incluyendo, aunque sin limitación, oxalatos y trifluoroacetatos. En determinadas
55 realizaciones, se forman hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

Dichas sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitación, una sal bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, formiato, acetato, adipato, besilato, bicarbonato/carbonato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, *p*-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato (por ejemplo, 2-naftalenosulfonato), hexanoato, sales bisulfato/sulfato, borato, camsilato, ciclamato, edisilato, esilato, gluceptato, gluconato, glucuronato, piruvato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, orotato, oxalato, oxaloacetato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, tanato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Los ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos usados para formar determinadas sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención incluyen, aunque sin limitación, ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, fórmico, acético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico, salicílico, glutámico, aspártico, *p*-toluenosulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico, tal como 2-naftalenosulfónico, o hexanoico.

Dichas sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención incluyen, aunque sin limitación, sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

En determinadas realizaciones, las formas de ácido libre o base libre de los compuestos descritos en este documento se preparan a partir de la correspondiente forma de sal de adición de base o sal de adición de ácido, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto en una forma de sal de adición de ácido se convierte en la base libre correspondiente por tratamiento con una base adecuada (a modo de ejemplo solamente, una solución de hidróxido de amonio, un hidróxido de sodio y similares). Por ejemplo, un compuesto de la invención en una forma de sal de adición de base se convierte en el ácido libre correspondiente por tratamiento con un ácido adecuado (a modo de ejemplo solamente, ácido clorhídrico).

En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en este documento en forma no oxidada se preparan a partir de N-óxidos de compuestos de la invención por tratamiento con un agente reductor (a modo de ejemplo solamente, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (a modo de ejemplo solamente, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso o similares) a 0 hasta 80 °C.

En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se preparan como derivados protegidos usando métodos conocidos por los expertos en la materia. Se puede encontrar una descripción detallada de las técnicas aplicables para la creación de grupos protectores y su eliminación en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3.^a edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se paran o se forman como solvatos (por ejemplo, hidratos). En determinadas realizaciones, los hidratos de compuestos de la invención se preparan por recristalización en una mezcla de disolvente acuoso/orgánico, usando disolventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se preparan como sus estereoisómeros individuales. En otras realizaciones, los compuestos descritos en este documento se preparan como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereoisómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En determinadas realizaciones, la resolución de enantiómeros se realiza usando derivados diastereoisoméricos covalentes de los compuestos de la invención, o usando complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoisoméricas cristalinas). Los diastereoisómeros tienen propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidad, reactividad, etc.) diferentes y se separan fácilmente aprovechando estas diferencias. En determinadas realizaciones, los diastereoisómeros se separan por cromatografía o por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias de solubilidad. Después, el enantiómero ópticamente puro se recupera, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no provoque racemización. Se puede encontrar una descripción más detallada de las técnicas aplicables para la resolución de estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

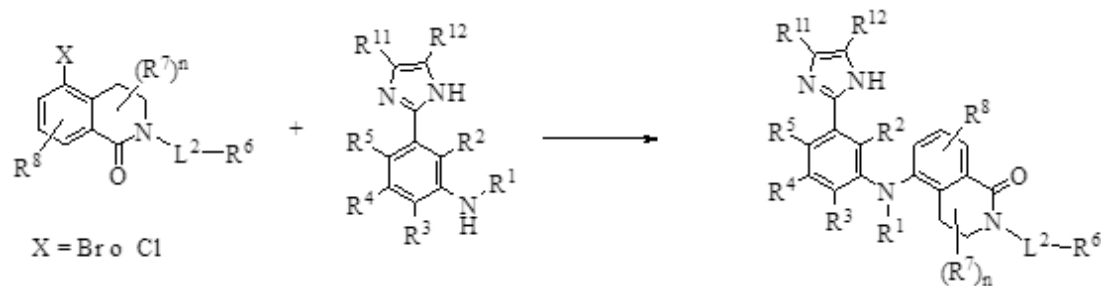
Los compuestos de la invención se preparan por procesos descritos en este documento y como se ilustra en los ejemplos. En determinadas realizaciones, los compuestos se preparan:

- (a) opcionalmente convirtiendo un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable;
- (b) opcionalmente convirtiendo una forma salina de un compuesto de la invención en una forma no salina;
- (c) opcionalmente convirtiendo una forma no oxidada de un compuesto de la invención en un N-óxido farmacéuticamente aceptable;
- (d) opcionalmente convirtiendo una forma de N-óxido de un compuesto de la invención en su forma no oxidada; y
- (e) opcionalmente resolviendo un isómero individual de un compuesto de la invención de una mezcla de isómeros.

Los ejemplos no limitantes de esquemas sintéticos usados para preparar compuestos descritos en este documento se ilustran en los esquemas de reacción (I)-(VIII), en los que n, L¹, L², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son como se definen en este documento.

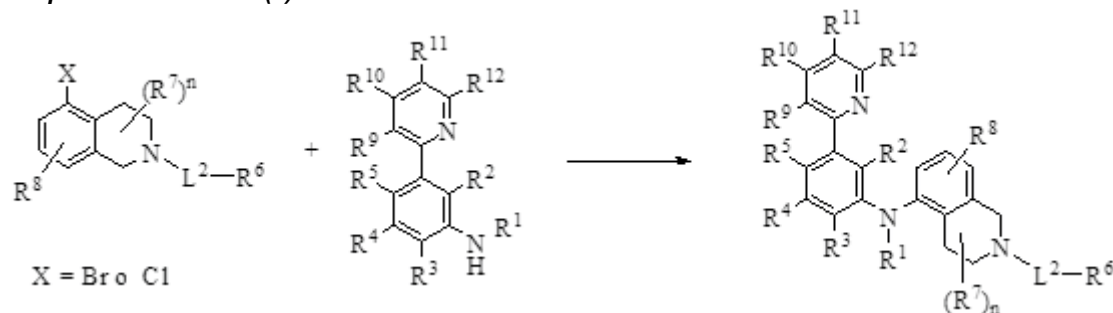
El esquema de reacción (I) ilustra la síntesis de determinadas realizaciones de compuestos de la invención mediante la aminación de una dihidroisoquinolin-1(2H)-ona halosustituída con un resto imidazol-2-il-fenilamino sustituido en presencia de un ligando de fosfina, un catalizador, una base y un disolvente adecuado. Dicho ligando de fosfina, un catalizador, una base y un disolvente adecuado incluyen, aunque sin limitación, Xantphos, Pd₂(dba)₃, K₃PO₄ y dioxano, respectivamente.

Esquema de reacción (I)



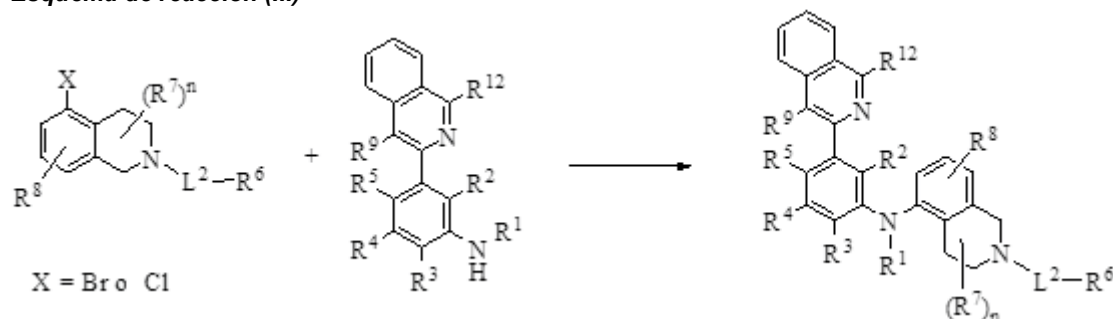
El esquema de reacción (II) ilustra la síntesis de determinadas realizaciones de compuestos de la invención mediante la aminación de una tetrahydroisoquinolina halosustituída con un resto piridin-2-il-fenilamino sustituido en presencia de un ligando de fosfina, un catalizador, una base y un disolvente adecuado. Dicho ligando de fosfina, un catalizador, una base y un disolvente adecuado incluyen, aunque sin limitación, Xantphos, Pd₂(dba)₃, K₃PO₄ y dioxano, respectivamente.

Esquema de reacción (II)



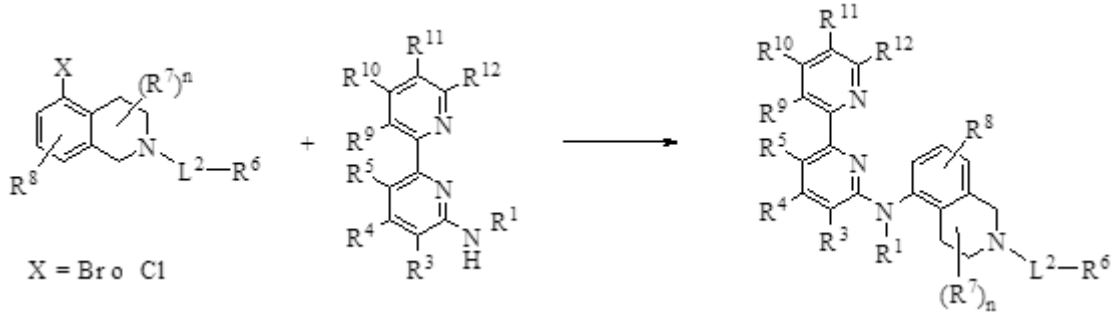
El esquema de reacción (III) ilustra la síntesis de determinadas realizaciones de compuestos de la invención mediante la aminación de una tetrahydroisoquinolina halosustituída con un resto isoquinolin-3-il-fenilamino sustituido en presencia de un ligando de fosfina, un catalizador, una base y un disolvente adecuado. Dicho ligando de fosfina, un catalizador, una base y un disolvente adecuado incluyen, aunque sin limitación, Xantphos, Pd₂(dba)₃, K₃PO₄ y dioxano, respectivamente.

Esquema de reacción (III)



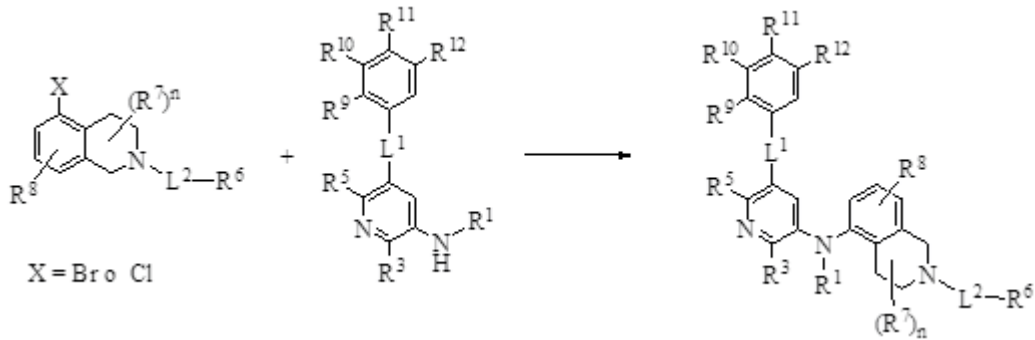
El esquema de reacción (V) ilustra la síntesis de determinadas realizaciones de compuestos de la invención mediante la aminación de una tetrahydroisoquinolina halosustituída con un resto biperidinamina sustituido en presencia de un ligando de fosfina, un catalizador, una base y un disolvente adecuado. Dicho ligando de fosfina, un catalizador, una base y un disolvente adecuado incluyen, aunque sin limitación, Xantphos, Pd₂(dba)₃, K₃PO₄ y dioxano, respectivamente.

Esquema de reacción (V)



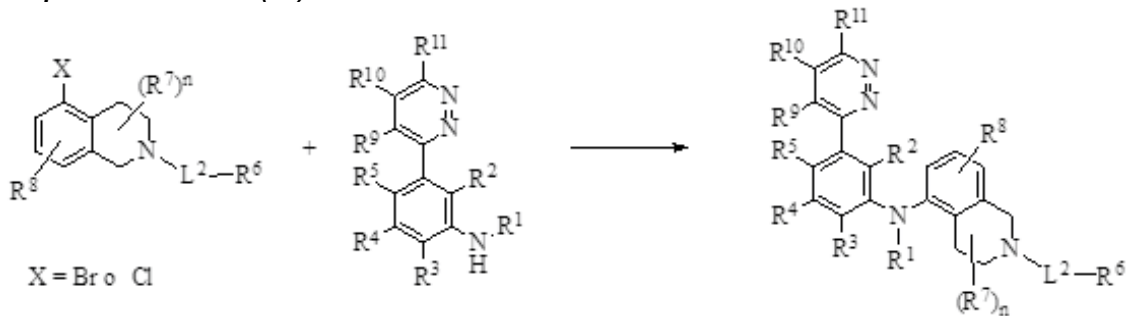
5 El esquema de reacción (VI) ilustra la síntesis de determinadas realizaciones de compuestos de la invención mediante la aminación de una tetrahydroisoquinolina halosustituida con un resto piridinamina sustituido en presencia de un ligando de fosfina, un catalizador, una base y un disolvente adecuado. Dicho ligando de fosfina, un catalizador, una base y un disolvente adecuado incluyen, aunque sin limitación, BINAP, Pd₂(dba)₃, K₃PO₄ y dioxano, respectivamente.

10 **Esquema de reacción (VI)**

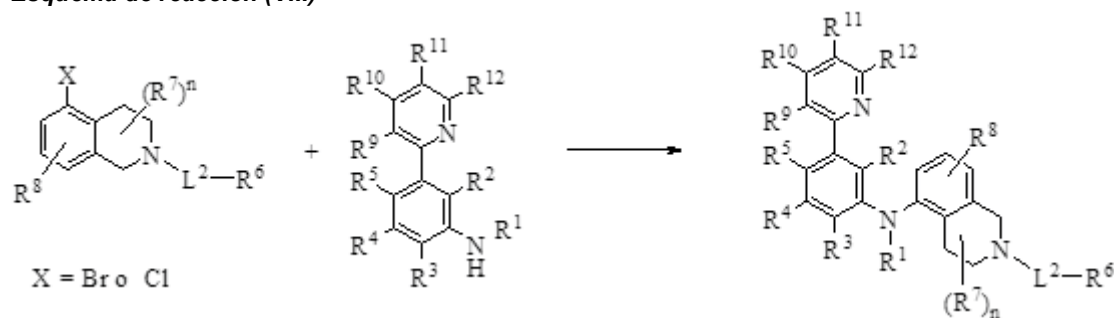


15 El esquema de reacción (VII) ilustra la síntesis de determinadas realizaciones de compuestos de la invención mediante la aminación de una tetrahydroisoquinolina halosustituida con un resto anilina piridazinisustituido en presencia de un ligando de fosfina, un catalizador, una base y un disolvente adecuado. Dicho ligando de fosfina, un catalizador, una base y un disolvente adecuado incluyen, aunque sin limitación, Xantphos, Pd₂(dba)₃, K₃PO₄ y dioxano, respectivamente.

20 **Esquema de reacción (VII)**



25 El esquema de reacción (VIII) ilustra la síntesis de determinadas realizaciones de compuestos de la invención mediante la aminación de una tetrahydroisoquinolina halosustituida con un resto anilina piridinilsustituido en presencia de un ligando de fosfina, un catalizador, una base y un disolvente adecuado. Dicho ligando de fosfina, un catalizador, una base y un disolvente adecuado incluyen, aunque sin limitación, Xantphos, Pd₂(dba)₃, K₃PO₄ y dioxano, respectivamente.

Esquema de reacción (VIII)

5 En la medida en que la producción de los materiales de partida no se describe particularmente, los compuestos son conocidos o se pueden preparar de forma análoga a métodos conocidos en la técnica o divulgados en los ejemplos siguientes.

Pueden encontrarse ejemplos detallados de la síntesis de compuestos de la invención en los ejemplos, *infra*.

10 Farmacología y utilidad

15 Los miembros de la familia Hedgehog de moléculas de señalización median muchos procesos de distribución de corto y largo alcance importantes durante el desarrollo de vertebrados. La formación de patrones es la actividad por la que las células embrionarias forman disposiciones espaciales y ordenadas de tejidos diferenciados. La complejidad física de los organismos superiores surge durante la embriogénesis a través de la interacción del linaje intrínseco de las células y la señalización extrínseca de las células. Las interacciones inductivas son esenciales para la distribución embrionaria en el desarrollo de los vertebrados desde el establecimiento inicial del plan corporal, a la distribución de los sistemas orgánicos, hasta la generación de diversos tipos celulares durante la diferenciación de los tejidos. Los efectos de las interacciones celulares en el desarrollo son variados: las células que responden se desvían de una vía de diferenciación celular a otra induciendo células que difieren de los estados tanto no inducido como inducido de las células que responden (inducciones). A veces, las células inducen la diferenciación de sus vecinas como ellas mismas (inducción homeogénica); en otros casos una célula inhibe la diferenciación de sus vecinas como ella misma. Las interacciones celulares en el desarrollo inicial pueden ser secuenciales, de modo que una inducción inicial entre dos tipos celulares da lugar a una amplificación progresiva de diversidad. Además, las interacciones inductivas se producen no solamente en los embriones, sino también en células adultas, y pueden actuar estableciendo y manteniendo patrones morfogénicos, así como induciendo la diferenciación.

25 La familia de genes de hedgehog de vertebrados incluye tres miembros que existen en mamíferos, conocidos como hedgehog Desert (Dhh), Sonic (Shh) e Indian (Ihh), que codifican todas ellas proteínas secretadas. Estas diversas proteínas Hedgehog consisten en un péptido señal, una región N terminal muy conservada y un dominio C terminal más divergente. Los estudios bioquímicos han demostrado que la escisión autoproteolítica de la proteína precursora Hh progresa a través de un intermedio tioéster interno que posteriormente se escinde en una sustitución nucleófila. Es probable que el nucleófilo sea una molécula lipófila pequeña que llega a unirse covalentemente al extremo C terminal del péptido N, inmovilizándola en la superficie celular. Las implicaciones biológicas son profundas. Como resultado de la inmovilización, se genera una alta concentración local del péptido Hedgehog N terminal en la superficie de las células productoras de Hedgehog. Es este péptido N terminal el que es tanto necesario como suficiente para las actividades de señalización de Hedgehog de corto y largo alcance.

30 Una ruta de señalización de Hedgehog inactiva es cuando el receptor proteínico transmembranario Patched (Ptc) inhibe la actividad de Smoothed (Smo), una proteína de siete dominios transmembranarios. Se evita que el factor de transcripción Gli, un componente posterior de la señalización de Hh, entre en el núcleo a través de interacciones con proteínas citoplásmicas, incluyendo Fused y el supresor de Fused (Sufu). Como consecuencia, se reprime la activación transcripcional de genes diana de Hedgehog. La activación de la ruta se inicia a través de la unión a alguno de los tres ligandos de mamífero (Dhh, Shh o Ihh) a Ptc. La unión al ligando provoca la neutralización de la represión de Smo, activando de ese modo una cascada que da lugar a la translocación de la forma activa del factor de transcripción Gli al núcleo. Gli nuclear activa la expresión del gen diana, incluyendo Ptc y la propia Gli.

35 Niveles aumentados de señalización de Hedgehog son suficientes para iniciar la formación de cáncer y son necesarios para la supervivencia del tumor. Estos cánceres incluyen, aunque sin limitación, cáncer de próstata ("Hedgehog signaling in prostate regeneration, neoplasia and metastasis", Karhadkar SS, Bova GS, Abdallah N, Dhara S, Gardner D, Maitra A, Isaacs JT, Berman DM, Beachy PA., Nature. 7 de octubre de 2004; 431(7009): 707-12; "Inhibition of prostate cancer proliferation by interference with SONIC HEDGEHOG-GLI1 signaling", Sanchez P, Hernandez AM, Stecca B, Kahler AJ, DeGueme AM, Barrett A, Beyna M, Datta MW, Datta S, Ruiz i Altaba A., Proc Natl Acad Sci U S A. 24 de agosto de 2004; 101(34): 12561-6), ("Cytotoxic effects induced by a combination of cyclopamine and gefitinib,

the selective hedgehog and epidermal growth factor receptor signaling inhibitors, in prostate cancer cells," Mimeault M, Moore E, Moniaux N, *et al.* (2006), *International Journal of Cancer*; 118 (4): 1022-31

cáncer de mama ("Hedgehog signaling pathway is a new therapeutic target for patients with breast cancer", Kubo M, Nakamura M, Tasaki A, Yamanaka N, Nakashima H, Nomura M, Kuroki S, Katano M., *Cancer Res.* 1 de septiembre de 2004; 64(17): 6071-4),

5 ("Hedgehog signaling and Bmi-1 regulate self-renewal of normal and malignant human mammary stem cells," Liu S, Dontu G, Mantle ID, *et al.* (2006) *Cancer Res*; 66 (12): 6063-71), ("Constitutive activation of smoothed (SMO) in mammary glands of transgenic mice leads to increased proliferation, altered differentiation and ductal dysplasia," Moraes RC, Zhang XM, Harrington N, *et al.* (2007), *Development*; 134 (6): 1231-42), meduloblastoma ("Medulloblastoma growth inhibition by hedgehog pathway blockade", Berman DM, Karhadkar SS, Hallahan AR, Pritchard JI, Eberhart CG, Watkins DN, Chen JK, Cooper MK, Taipale J, Olson JM, Beachy PA., *Science.* 30 de agosto de 2002; 297(5586): 1559-61),

10 cáncer de piel no melanocítico, es decir, carcinoma escamocelular (SCC) y carcinoma basocelular (BCC) ("Identification of a small molecule inhibitor of the hedgehog signaling pathway: effects on basal cell carcinoma-like lesions", Williams JA, Guicherit OM, Zaharian BI, Xu Y, Chai L, Wichterle H, Kon C, Gatchalian C, Porter JA, Rubin LL, Wang FY., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 de abril de 2003; 100(8):4616-21; "Activating Smoothed mutations in sporadic basal-cell carcinoma", Xie J, Murone M, Luoh SM, Ryan A, Gu Q, Zhang C, Bonifas JM Lam CW, Hynes M, Goddard A, Rosenthal A, Epstein EH Jr, de Sauvage FJ., *Nature.* 1 de enero de 1998; 391(6662): 90-2), cánceres pancreáticos, esofágicos, de estómago y biliares ("Hedgehog is an early and late mediator of pancreatic cancer tumorigenesis", Thayer SP, di Magliano MP, Heiser PW, Nielsen CM, Roberts DJ Lauwers GY, Qi YP, Gysin S, Fernandez-del Castillo C, Yajnik V, Antoniu B, McMahon M, Warshaw AL, Hebrok M., *Nature.* 23 de octubre de 2003; 425(6960): 851-6; "Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours", Berman DM, Karhadkar SS, Maitra A, Montes De Oca R, Gerstenblith MR, Briggs K, Parker AR, Shimada Y, Eshleman JR, Watkins DN, Beachy PA., *Nature.* 23 de octubre de 2003; 425(6960): 846-51), ("Nuclear factor-kappa B contributes to hedgehog signaling pathway activation through sonic hedgehog induction in pancreatic cancer," Nakashima H, Nakamura M, Yamaguchi H, *et al.* (2006), *Cancer Research*; 66 (14):7041-9), ("Blockade of hedgehog signaling inhibits pancreatic cancer invasion and metastases: A new paradigm for combination therapy in solid cancers," Feldmann G, Dhara S, Fendrich V, *et al.* (2007) *Cancer Research*; 67 (5): 2187-96), ("Oncogenic KRAS suppresses Gli1 degradation and activates Hedgehog signaling pathway in pancreatic cancer cells," Ji Z, Mei FC, Xie J, *et al.* (2007), *J Biol Chem*; 282 (19): 14048-55), y cáncer pulmonar microcítico ("Hedgehog signalling within airway epithelial progenitors and in small-cell lung cancer", Watkins DN, Berman DM, Burkholder SG, Wang B, Beachy PA, Baylin SB., *Nature.* 20 de marzo de 2003; 422(6929):313-7), ("Hedgehog signaling in small-cell lung cancer: Frequent in vivo but a rare event in vitro," Vestergaard J, Pedersen MW, Pedersen N, *et al.* (2006), *Lung Cancer*; 52 (3): 281-90).

Cánceres adicionales en que niveles aumentados de señalización de Hedgehog son suficientes para iniciar la formación de cáncer y son necesarios para la supervivencia del tumor incluyen, aunque sin limitación cáncer de colon ("Sonic Hedgehog-dependent proliferation in a series of patients with colorectal cancer," Douard R, Moutereau S, Pernet P, *et al.* (2006) *Surgery*; 139 (5):665-70), ("Hedgehog signaling in colorectal tumour cells: Induction of apoptosis with cyclopamine treatment," Qualtrough D, Buda A, Gaffield W, *et al.* (2004), *International Journal of Cancer*; 110 (6):831-7), glioma, ("Cyclopamine-mediated Hedgehog pathway inhibition depletes stem-like cancer cells in glioblastoma," Bar EE, Chaudhry A, Lin A, *et al.*, *Neuro-Oncology*; 2007, 9 (4): 594), ("HEDGEHOG-GLI1 signaling regulates human glioma growth, cancer stem cell self-renewal, and tumorigenicity," Clement V, Sanchez P, de Tribolet N, *et al.*, (2007) *Current Biology* 17 (2):165-72), ("Ligand-dependent activation of the hedgehog pathway in glioma progenitor cells," Ehteshan M, Sarangi A, Valadez JG, *et al.* (2007) *Oncogene*; 12 de marzo de 2007, publicación electrónica antes de impresión), melanoma ("Melanomas require HEDGEHOG-GLI signaling regulated by interactions between GLI1 and the RAS-MEK/AKT pathways," Stecca B, Mas C, Clement V, *et al.* (2007), *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 104 (14): 5895-900), cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC) ("Frequent requirement of hedgehog signaling in non-small cell lung carcinoma," Yuan Z, Goetz JA, Singh S, *et al.* (2007), *Oncogene*; 26 (7): 1046-55), de ovario, ("Hedgehog signal pathway is activated in ovarian carcinomas, correlating with cell proliferation: It's inhibition leads to growth suppression and apoptosis," Chen XJ, Horiuchi A, Kikuchi N, *et al.*, *Cancer Science*; (2007) 98 (1):68-76), de hígado ("Activation of the hedgehog pathway in human hepatocellular carcinomas," Huang SH, He J, Zhang XL, *et al.* (2006), *Carcinogenesis*; 27 (7): 1334-40), ("Dysregulation of the Hedgehog pathway in human hepatocarcinogenesis," Sicklick JK, Li YX, Jayaraman A, *et al.* (2006), *Carcinogenesis*; 27 (4): 748-57), renal ("Clear cell sarcoma of the kidney: Up-regulation of neural markers with activation of the sonic hedgehog and Akt pathways," Cutcliffe C, Kersey D, Huang CC, *et al.* (2005), *Clinical Cancer Research*; 11 (22): 7986-94), rhabdomyosarcoma, ("Rhabdomyosarcomas and radiation hypersensitivity in a mouse model of Gorlin syndrome," Hahn H, Wojnowski L, Zimmer AM, *et al.* (1998), *Nature Medicine*; 4 (5): 619-22), ("Deregulation of the hedgehog signalling pathway: a possible role for the PTCH and SUFU genes in human rhabdomyoma and rhabdomyosarcoma development," Tostar U, Malm CJ, Meis-Kindblom JM, *et al.* (2006), *Journal of Pathology*; 208 (1): 17-25), y condrosarcoma ("Constitutive hedgehog signaling in chondrosarcoma up-regulates tumor cell proliferation," Tiet TD, Hopyan S, Nadesan P, *et al.* (2006), *American Journal of Pathology*; 168 (1):321-30).

Los inhibidores de la ruta de Hedgehog (por ejemplo, ciclopamina) han demostrado ser útiles en el tratamiento de la psoriasis ("Cyclopamine: inhibiting hedgehog in the treatment of psoriasis" *Cutis*, 2006, 78(3):185-8; Br. J. Dermatology, abril de 2006; 154(4): 619-23, "Psoriatic skin expresses the transcription factor Gli1: possible contribution of decreased neurofibromin expression", Endo H, Momota Y, Oikawa A, Shinkai H.).

El linfoma maligno (ML) implica las células de sistema linfático, y es el quinto cáncer más común en los Estados Unidos. El ML incluye la enfermedad de Hodgkin y enfermedades no hodgkinianas que son un grupo heterogéneo de enfermedades proliferativas linfoides. La enfermedad de Hodgkin representa aproximadamente un 14 % de todos los linfomas malignos. Los linfomas no hodgkinianos son un grupo diverso de neoplasias que son predominantemente de origen de linfocitos B. Estos linfomas se han dividido en categorías de grado bajo, intermedio y alto en virtud de sus historiales naturales (véase "The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project," Cancer 49: 2112-2135, 1982). Los linfomas de grado bajo son de escasa malignidad, con una mediana de supervivencia de 5 a 10 años (Horning y Rosenberg, N. Engl. J. Med. 311: 1471-1475, 1984). Aunque la quimioterapia puede inducir remisiones en la mayoría de los linfomas con escasa malignidad, las curas son infrecuentes y la mayoría de los pacientes finalmente recaen, lo que requiere tratamiento adicional. Los linfomas de grado intermedio y alto son tumores más agresivos, pero tienen una mayor posibilidad de cura con quimioterapia. Sin embargo, una proporción significativa de estos pacientes recaerá y requerirá tratamiento adicional.

El mieloma múltiple (MM) es tumor maligno compuesto de plasmocitos del tipo normalmente encontrado en la médula ósea. Estos plasmocitos malignos se acumulan en la médula ósea y típicamente producen moléculas de IgG o IgA monoclonales. Los plasmocitos malignos habitan y se expanden en la médula ósea, causando anemia e inmunosupresión debido a la pérdida de hematopoyesis normal. Los individuos que padecen mieloma múltiple a menudo experimentan anemia, lesiones osteolíticas, insuficiencia renal, hipercalcinemia e infecciones bacterianas recurrentes. La MM representa la segunda neoplasia hematopoyética más común.

La presente invención se afirma, en parte, por los descubrimientos de los autores de la presente invención de que las enfermedades linfoma y mieloma múltiple dependen de la ruta de señalización de hedgehog (Hh) usando las células de linfoma y mieloma múltiple aisladas de ratones Eμ-Myc transgénicos y ratones de inactivación de Cdkn2a, y descubriendo que los ligandos de hedgehog median la interacción entre células del estroma y de linfoma. Los mismos se descubrió para muestras de linfoma y mieloma múltiple aisladas de muestras de los pacientes de hueso (mieloma múltiple) o de ganglios linfáticos, médula ósea o bazo de pacientes con linfoma no hodgkiniano (NHL) y también para muestras de leucemia linfocítica crónica (CLL). Además, se descubrió que la inhibición de la ruta de señalización de Hh induce la apoptosis de células de linfoma dependientes del estroma, y que la sobreexpresión de miembros de la ruta de hedgehog inhibe la apoptosis inducida por ciclopamina de las células de linfoma *in vitro*. Además, los autores de la invención descubrieron que el tratamiento de ratones con inhibidores de la ruta de hedgehog anula la expresión del linfoma *in vivo*. Finalmente, los autores de la invención descubrieron que no hay expresión de Gli3 en linfocitos B del bazo y en la mayoría de los linfomas sensibles a ciclopamina, pero sí una expresión predominante en todos los linfomas resistentes a ciclopamina.

Estos datos indican que la señalización de Hh proporciona una señal antiapoptótica importante para las etapas iniciales de transformación mediante c-Myc y desempeña una función importante para el mantenimiento del linfoma. Por tanto, la perturbación de la ruta de señalización de Hh proporciona un medio novedoso para tratar los linfomas (por ejemplo, NHL), los mielomas múltiples, CLL y otras neoplasias hematopoyéticas. Además, la expresión de Gli3 en linfomas proporciona un factor predictivo negativo para la sensibilidad a la inhibición de Hh y un medio importante para la estratificación de pacientes.

De acuerdo con estos descubrimientos, en este documento se describen métodos de uso, compuestos y composiciones para inhibir el crecimiento de células tumorales. Además, los métodos de uso, compuestos y composiciones también se usan para prevenir la tumorigénesis en un sujeto. Dichos métodos de uso implican administrar al sujeto que necesita tratamiento una composición farmacéutica que contiene uno o más compuestos de la invención, en la que dichos compuestos son un agente antagonista de la señalización de Hh. En determinadas realizaciones, dichos compuestos regulan por disminución el nivel celular o inhiben una actividad biológica de un miembro de la ruta de señalización de Hh. En determinadas realizaciones, dichos métodos de uso, compuestos y composiciones se usan para tratar el linfoma y/o el mieloma en un sujeto, inhibiendo el crecimiento de las células tumorales. En otras realizaciones, dichos métodos de uso, compuestos y composiciones se refieren al tratamiento de linfomas que no tienen expresión significativa de Gli3 con respecto a linfocitos B del bazo.

Los métodos descritos en este documento son tratamiento profiláctico o terapéutico de trastornos relacionados con Hedgehog y/o enfermedades relacionadas con Hedgehog. Dichos métodos de uso implican administrar a un sujeto que necesita tratamiento una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la invención, en la que dichos compuestos son un agente antagonista de la señalización de Hh. En determinadas realizaciones, dichos métodos de tratamiento profiláctico o terapéutico se usan para tratar cánceres del sistema sanguíneo y linfático, incluyendo, aunque sin limitación, linfomas, leucemia y mielomas. El linfoma es un tumor maligno de linfoblastos derivados de linfocitos B. El mieloma es tumor maligno compuesto de plasmocitos del tipo normalmente encontrado en la médula ósea. La leucemia es una enfermedad aguda o crónica que implica los órganos que forman la sangre. Los NHL se caracterizan por un aumento anómalo en el número de leucocitos en los tejidos del organismo con o sin un aumento correspondiente de los que hay en la sangre circulante y se clasifican de acuerdo con el tipo de leucocito más prominentemente implicado. En determinadas realizaciones, los compuestos de

la invención son antagonistas de la ruta de señalización de hedgehog y de este modo inhiben el crecimiento y proliferación de células de linfoma, células de leucemia o células de mieloma.

En determinadas realizaciones, los sujetos que padecen o están en riesgo de desarrollar linfoma (tal como, a modo de ejemplo solamente, linfoma de linfocitos B, plasmoblastoma, mieloma múltiple o CLL) se tratan con métodos de uso, compuestos y composiciones descritas en este documento. Los métodos de uso implican administrar al sujeto una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención para inhibir la ruta de señalización de hedgehog. Dichos sujetos incluyen seres humanos y animales no humanos incluyendo, aunque sin limitación, vacas, caballos, ovejas, cerdos, gatos, perros, ratones, ratas, conejos, cobayas y monos. En determinadas realizaciones, dichos sujetos son seres humanos. En dichas realizaciones, el sujeto diagnosticado con linfoma está en cualquier estadio de la enfermedad (por ejemplo, estadio I a IV, sistema de estadificación de Ann Arbor) y es con o sin metástasis. Los linfomas adecuados para el tratamiento con métodos de uso, compuestos y composiciones descritas en este documento incluyen, aunque sin limitación, enfermedad de Hodgkin y enfermedad no hodgkiniana.

La enfermedad de Hodgkin es una neoplasia humana del tejido linfático (linfoma) que parece originarse en un ganglio linfático particular y después se propaga al bazo, el hígado y la médula ósea. Aparece principalmente en individuos entre las edades de 15 y 35. Se caracteriza por agrandamiento indoloro y progresivo de los ganglios linfáticos, el bazo y el tejido linfático en general. La enfermedad de Hodgkin clásica se divide en cuatro subtipos: (1) enfermedad de Hodgkin con esclerosis nodular (NSHD); (2) enfermedad de Hodgkin con celularidad mixta (MCHD); (3) enfermedad de Hodgkin con reducción de linfocitos (LDHD); y (4) enfermedad de Hodgkin clásica rica en linfocitos (cLRHD).

La enfermedad no hodgkiniana, también denominada en este documento linfosarcoma o linfoma no hodgkiniano (NHL), es un grupo de linfomas que se clasifican de acuerdo con el aspecto microscópico de las células cancerosas, y difieren de maneras importantes de la enfermedad de Hodgkin. El linfoma no hodgkiniano incluye, aunque sin limitación, (1) linfomas de crecimiento lento y leucemia linfoide (tal como, a modo de ejemplo solamente, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica pequeña, linfoma linfoplasmocitoide, linfoma central folicular, linfoma folicular de células escindidas pequeñas, folicular de células mixtas, de zona marginal de linfocitos B, tricoleucemia, mieloma múltiple, mieloma, leucemia linfocítica granular grande, micosis fungoide, síndrome de Sézary); (2) linfomas moderadamente agresivos y leucemia linfoide (tal como, a modo de ejemplo solamente, leucemia prolinfocítica, linfoma de células del manto, linfoma central folicular, linfoma folicular de células escindidas pequeñas, central folicular, leucemia linfocítica crónica/leucemia prolinfocítica, linfoma angiocéntrico, linfoma angioinmunoblástico); (3) linfomas agresivos (tales como, a modo de ejemplo solamente, linfoma de linfocitos B grande, linfomas de linfocitos T periférico, linfoma de linfocitos T intestinal, linfoma de células grandes anaplásico); y (4) linfomas muy agresivos y leucemia linfoide (tal como, a modo de ejemplo solamente, leucemia/linfoma linfoblástico B de precursores de linfocitos B, linfoma de Burkitt, linfoma de linfocitos B de grado alto, leucemia/linfoma linfoblástico T de precursores de linfocitos T de tipo Burkitt).

En determinadas realizaciones, los métodos de uso, compuestos y composiciones descritas en este documento se usan para tratar la enfermedad de Hodgkin, incluyendo, aunque sin limitación, enfermedad de Hodgkin con esclerosis nodular (NSHD), enfermedad de Hodgkin con celularidad mixta (MCHD), enfermedad de Hodgkin con reducción de linfocitos (LDHD) y enfermedad de Hodgkin clásica rica en linfocitos (cLRHD).

En determinadas realizaciones, los métodos de uso, compuestos y composiciones descritas en este documento se usan para tratar el linfoma no hodgkiniano (NHL) incluyendo, aunque sin limitación, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica pequeña, linfoma linfoplasmocitoide, linfoma central folicular, linfoma folicular de células escindidas pequeñas, folicular de células mixtas, de zona marginal de linfocitos B, tricoleucemia, mieloma múltiple, mieloma, leucemia linfocítica granular grande, micosis fungoide, síndrome de Sézary, leucemia prolinfocítica, linfoma de células del manto, linfoma central folicular, linfoma folicular de células escindidas pequeñas, central folicular, leucemia linfocítica crónica/leucemia prolinfocítica, linfoma angiocéntrico, linfoma angioinmunoblástico, linfoma de linfocitos B grande, linfomas de linfocitos T periférico, linfoma de linfocitos T intestinal, linfoma de células grandes anaplásico, leucemia/linfoma linfoblástico B de precursores de linfocitos B, linfoma de Burkitt, linfoma de linfocitos B de grado alto y leucemia/linfoma linfoblástico T de precursores de linfocitos T de tipo Burkitt. Los métodos de uso, compuestos y composiciones descritas en este documento son útiles en el tratamiento de formas adultas o infantiles de linfoma, así como linfomas en cualquier estadio, por ejemplo, estadio I, II, III o IV. En determinadas realizaciones, los métodos de uso, compuestos y composiciones descritas en este documento se usan para tratar otras formas de leucemia incluyendo, aunque sin limitación, leucemia linfocítica aguda (ALL).

En otras realizaciones, los métodos de uso, compuestos y composiciones descritas en este documento se usan para tratar linfomas o mielomas que no expresan Gli3. Como se divulga en los ejemplos a continuación, se observó que, aunque Gli1 y Gli2 se expresaban en todos los linfomas, las expresiones de Gli3 detectable estaba presente principalmente en linfomas que eran resistentes a la inhibición de la ruta de Hh por ciclopamina. No hay expresión de Gli3 en linfocitos B de bazo normales y en la mayoría de linfomas sensibles a ciclopamina. Por lo tanto, antes de la administración con un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la invención, los métodos de tratamiento de uso descritos en este documento incluyen además el análisis de una muestra

de células de linfoma obtenida de un sujeto con linfoma para la expresión de Gli3. Los niveles de expresión de Gli3 en la muestra se comparan con los niveles de expresión de Gli3 en linfocitos B de bazo normales obtenidos del sujeto. Los niveles de expresión de Gli3 en las muestras de linfoma o mieloma y las células de control se determinan usando métodos bien conocidos en la técnica, incluyendo, aunque sin limitación, los descritos en los ejemplos a continuación.

5 La sensibilidad al tratamiento con antagonistas de Hh (compuestos de la invención) descritos en este documento se indica por la ausencia de expresión de Gli3 detectable en las muestras de linfoma o mieloma, o un nivel de expresión que no es significativamente mayor (por ejemplo, no más de un 25 %, 50 % o 100 % mayor) que el nivel de expresión de Gli3 en el linfocito B normal. En determinadas realizaciones, dicho precribado para la ausencia de expresión de Gli3 se usa como método de uso para la estratificación de pacientes independiente de la administración de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la invención. En otras realizaciones, dicho precribado para la ausencia de expresión de Gli3 se usa como método de uso para la estratificación de pacientes seguido de la administración de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la invención.

15 Además de los linfomas, los métodos de uso, compuestos y composiciones descritas en este documento también se usan para el tratamiento de mielomas. El mieloma múltiple es una neoplasia mortal caracterizada por una acumulación de un clon de plasmocitos, frecuentemente acompañada por la secreción de cadenas de Ig. La invasión de la médula ósea por el tumor está asociada con anemia, hipogammaglobulinemia y granulocitopenia con infecciones bacterianas concomitantes. Un entorno anómalo de citocinas, principalmente niveles elevados de IL-6 e IL-1 β , a menudo provoca osteólisis aumentada que da lugar a dolor óseo, fracturas e hipercalcinemia. A pesar de la quimioterapia agresiva y el trasplante, el mieloma múltiple es un trastorno proliferativo plasmático universalmente mortal.

20 En otras realizaciones, los métodos de uso, compuestos y composiciones descritas en este documento son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con hedgehog tales como síndrome del nevo basocelular (también llamado síndrome de Gorlin y/o carcinoma basocelular nevoide), un síndrome genético canceroso dominante autosómico infrecuente.

25 En otras realizaciones, los métodos de uso, compuestos y composiciones descritas en este documento son útiles en el tratamiento de carcinoma basocelular (BCC o úlcera corrosiva), tumores de las glándulas suprarrenales que surgen en la parte de la corteza o la médula de la glándula suprarrenal, y tumores de ovario.

30 En otras realizaciones, los métodos de uso, compuestos y composiciones descritas en este documento son útiles en el tratamiento de trastornos de hiperproliferación ósea incluyendo, aunque sin limitación, acromegalia, macrocefalia, síndrome de Sotos, displasia diafisaria progresiva (PDD o enfermedad de Camurati-Engelmann), displasia craneodifisaria y trastornos de hiperostosis endóstica incluyendo la enfermedad de Van Buchem (tipos I y II) y escleroosteosis.

35 En otras realizaciones, los métodos de uso, compuestos y composiciones descritas en este documento son útiles en el tratamiento del crecimiento de vello indeseado, por ejemplo, nevos pilosos y prevención cosmética del recrecimiento del vello después de depilación.

40 En otras realizaciones, los métodos de uso, compuestos y composiciones descritas en este documento son útiles en el tratamiento de fibrosis hepática.

45 En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención interfieren con aspectos de la actividad de transducción de señales de hedgehog, Ptc o smoothed y de ese modo inhiben la proliferación (u otras consecuencias biológicas) en células normales y/o células que tienen un fenotipo de pérdida funcional de patched, un fenotipo de ganancia funcional de hedgehog, un fenotipo de ganancia funcional de smoothed, un fenotipo de ganancia funcional de Gli o un fenotipo de sobreexpresión de ligandos de hedgehog. Por tanto, en determinadas realizaciones, dichos compuestos son útiles para inhibir la actividad de hedgehog en células normales, tales como las que no tienen una mutación genética que activa la ruta de hedgehog. En otras realizaciones, los compuestos de la invención inhiben al menos una o más de las actividades biológicas de las proteínas hedgehog, incluyendo aquellas específicamente en células diana.

50 En otras realizaciones, los métodos de uso, compuestos y composiciones descritas en este documento agonizan la inhibición por Ptc de la señalización de Hedgehog, tal como inhibiendo la activación de smoothed o componentes posteriores de la ruta de señalización en la regulación de la reparación y/o el rendimiento funcional de una amplia gama de células, tejidos y órganos, incluyendo células, tejidos y órganos normales, así como los que tienen el fenotipo de pérdida funcional de Ptc, ganancia funcional de Hedgehog, ganancia funcional de smoothed o ganancia funcional de Gli. Además, los métodos de uso, compuestos y composiciones descritas en este documento, tienen aplicaciones terapéuticas o cosméticas que varían desde la regulación de tejidos neurales, la formación y reparación de huesos y cartílagos, la regulación de la espermatogénesis, la regulación del músculo liso, la regulación de los pulmones, el hígado y otros órganos que surgen del intestino primitivo, la regulación de la función hematopoyética, la regulación del crecimiento de la piel y el vello, la regulación de la hiperplasia benigna de próstata, la regulación de la formación de

vasos sanguíneos en degeneración macular húmeda y la regulación de la psoriasis. Además, los presentes métodos pueden realizarse sobre células que se proporcionan en cultivo (*in vitro*), o sobre células en un animal completo (*in vivo*).

5 En otra realización, los métodos de uso, compuestos y composiciones descritas en este documento se usan para tratar células epiteliales que tienen un fenotipo de pérdida funcional de Ptc, ganancia funcional de Hedgehog, ganancia funcional de *smoothened* o ganancia funcional de Gli. En determinadas realizaciones, los métodos de uso, compuestos y composiciones descritas en este documento se usan para tratar o prevenir el carcinoma basocelular u otros trastornos o enfermedades relacionadas con la ruta de Hedgehog.

10 En otra realización, los métodos de uso, compuestos y composiciones descritas en este documento se usan como parte de una pauta de tratamiento para meduloblastomas malignos y otros tumores neuroectodérmicos malignos del SNC primarios.

15 Los métodos de uso, compuestos y composiciones descritas en este documento se usan para tratar o prevenir la formación de tumores, cánceres, neoplasias, trastornos hiperproliferativos malignos, trastornos hiperproliferativos no malignos, hiperplasia benigna de próstata, psoriasis, degeneración macular húmeda, osteopetrosis, crecimiento de vello indeseado, cáncer de próstata, cáncer de mama, meduloblastoma, cáncer de piel no melanocítico, carcinoma escamocelular, carcinoma basocelular, cáncer pancreático, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer biliar, tumores del tubo digestivo, cáncer pulmonar microcítico, cáncer de colon, cáncer colorrectal, glioma, glioblastoma, melanoma, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer de ovario, cáncer renal, rabdmiomiosarcoma, rabdmioma, condrosarcoma, psoriasis, mieloma múltiple, linfoma maligno, enfermedad de Hodgkin y enfermedad no hodgkiniana.

20 Los métodos terapéuticos de uso descritos en este documento emplean un antagonista de la ruta de señalización de hedgehog para inhibir el crecimiento y la proliferación de la psoriasis, células de linfoma, células de leucemia o células de mieloma. Estos métodos implican poner en contacto dicha célula tumoral (*in vitro* o *in vivo*) con un compuesto de la invención, inhibiendo de ese modo la ruta de señalización de Hh.

25 Los métodos de uso, compuestos y composiciones descritas en este documento hacen que haya disponibles métodos, compuestos y composiciones para inhibir la activación de la ruta de señalización de hedgehog, por ejemplo, para inhibir los estados de crecimiento aberrantes resultantes de fenotipos tales como pérdida funcional de Ptc, ganancia funcional de hedgehog, ganancia funcional de *smoothened* o ganancia funcional de Gli. Dichos métodos de uso comprenden poner en contacto una célula con un compuesto de la invención en una cantidad suficiente para agonizar una actividad normal de Ptc, antagonizar una actividad normal de hedgehog, antagonizar la actividad de *smoothened* o antagonizar la actividad de Gli, por ejemplo, para neutralizar o control el estado de crecimiento aberrante.

30 En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención son antagonistas que inhiben la activación de una ruta de Hedgehog mediante la unión a *smoothened* o sus proteínas posteriores. En otras realizaciones, los compuestos de la invención son antagonistas que inhiben la activación de una ruta de Hedgehog mediante la unión a *patched* o sus proteínas posteriores.

35 Los métodos de uso de tratamiento descritos en este documento son eficaces tanto para sujetos humanos como para sujetos animales. Los sujetos animales incluyen tanto animales domésticos como ganado, criados como mascotas o con fines comerciales. Ejemplos incluyen, aunque sin limitación, perros, gatos, ganado vacuno, caballos, ovejas, cerdos y cabras.

40 De acuerdo con lo anterior, la presente invención describe además un método de uso para prevenir o tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos anteriormente en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que es un método de uso que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz (véase "Administration and Pharmaceutical Compositions", *infra*) de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, N-óxido o isómeros del mismo. También se proporcionan en este documento métodos de uso para prevenir o tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos anteriormente en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que es un método de uso que comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, N-óxido o isómeros del mismo. Para cualquiera de los usos anteriores, la dosificación requerida variará dependiendo del modo de administración, la afección particular que se vaya a tratar y el efecto deseado.

Administración y composiciones farmacéuticas

60 Para los usos terapéuticos de compuestos descritos en este documento, dichos compuestos se administran en cantidades terapéuticamente eficaces en solitario o como parte de una composición farmacéutica. Por consiguiente, en este documento se proporcionan composiciones farmacéuticas, que comprenden al menos un compuesto descrito en este documento, sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Además, dichos compuestos y composiciones se administran de forma individual o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. El método de administración de dichos

compuestos y composiciones incluye, aunque sin limitación, administración oral, administración rectal, administración parenteral, administración intravenosa, administración intravítrea, administración intramuscular, inhalación, administración intranasal, administración tópica, administración oftálmica o administración ótica.

5 En determinadas realizaciones, dichos compuestos de la invención son moduladores de la señalización de Hedgehog, incluyendo agonistas de Ptc, antagonista de smoothed y antagonistas de proteínas posteriores de la ruta de hedgehog, formulados en una cantidad suficiente para inhibir, *in vivo*, la proliferación u otras consecuencias biológicas de la pérdida funcional de Ptc, la ganancia funcional de hedgehog, la ganancia funcional de smoothed o la ganancia funcional de Gli.

10 La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de, entre otros factores, la enfermedad indicada, la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto administrado, el modo de administración y el tratamiento deseado. En determinadas realizaciones, la dosificación diaria de un compuesto de la invención, para obtener resultados satisfactorios sistémicamente se indican a dosificaciones diarias de aproximadamente 0,03 a 2,5 mg/kg de peso corporal. En determinadas realizaciones, la dosificación diaria de un compuesto, administrado por inhalación, está en el intervalo de 0,05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$). En otras realizaciones, la dosificación diaria de un compuesto, administrado por vía oral, está en el intervalo de 0,01 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg). Una dosificación diaria indicada en los mamíferos más grandes, por ejemplo, seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg de un compuesto de la invención, administrado convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma de liberación controlada. En determinada realización, las formas farmacéuticas unitarias para administración oral comprenden de aproximadamente 1 a 50 mg de un compuesto descrito en este documento.

25 Otros aspectos descritos en este documento son procesos para la preparación de una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto descrito en este documento, o sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos del mismo. En determinadas realizaciones, dichos procesos incluyen mezclar un compuesto descrito en este documento, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable o de solvato, en asociación con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable se fabrican por métodos de mezcla, granulado y/o recubrimiento. En otras realizaciones, dichas composiciones contienen opcionalmente excipientes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. En otras realizaciones, dichas composiciones están esterilizadas.

Formas farmacéutica orales

40 En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la invención se administran por vía oral como formas farmacéuticas diferenciadas, en las que dichas formas farmacéuticas incluyen, aunque sin limitación, cápsulas, cápsulas de gelatina, comprimidos oblongos, comprimidos, comprimidos masticables, polvos, gránulos, jarabes, jarabes aromatizados, soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos, espumas comestibles o batidos, y emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

45 Las cápsulas, cápsulas de gelatina, comprimidos oblongos, comprimidos, comprimidos masticables, polvos o gránulos, usados para la administración oral de al menos un compuesto de la invención se preparan mezclando al menos un compuesto descrito en este documento (principio activo) junto con al menos un excipiente usando técnicas convencionales de formulación farmacéutica. Los ejemplos no limitantes de excipientes usados en formas farmacéuticas orales descritas en este documento incluyen, aunque sin limitación, aglutinantes, rellenos, disgregantes, lubricantes, absorbentes, colorantes, sabores, conservantes y edulcorantes.

50 Los ejemplos no limitantes de dichos aglutinantes incluyen, aunque sin limitación, almidón de maíz, almidón de patata, pasta de almidón, almidón pregelatinizado u otros almidones, glúcidos, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, goma de tragacanto, goma guar, celulosa y sus derivados (a modo de ejemplo solamente, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y celulosa microcristalina), silicato de aluminio y magnesio, polivinilpirrolidona y combinaciones de los mismos.

60 Los ejemplos no limitantes de dichos rellenos incluyen, aunque sin limitación, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. En determinadas realizaciones, el aglutinante o relleno en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento están presentes en de aproximadamente un 50 a aproximadamente un 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma farmacéutica.

Los ejemplos no limitantes de dichos disgregantes incluyen, aunque sin limitación, agar, ácido algínico, alginato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina de potasio, glicolato sódico de almidón, almidón de patata o tapioca, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones, la cantidad de disgregante usado en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento es de aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 15 por ciento en peso de disgregante, mientras que en otras realizaciones, la cantidad es de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 5 por ciento en peso de disgregante.

Los ejemplos no limitantes de dichos lubricantes incluyen, aunque sin limitación, estearato de sodio, estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite de vaselina, aceite de vaselina fluido, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (a modo de ejemplo solamente, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de sodio, oleato de etilo, laurato de etilo, agar, sílice, un gel de sílice siloide (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, Md.), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, Tex.), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirógeno vendido por Cabot Co. de Boston, Mass.) y combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones, la cantidad de lubricantes usados en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento es una cantidad de menos de aproximadamente un 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas.

Los ejemplos no limitantes de dichos diluyentes incluyen, aunque sin limitación, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicina o combinaciones de los mismos.

En determinadas realizaciones, se preparan comprimidos y cápsulas mezclando uniformemente al menos un compuesto de la invención (principios activos) con vehículos líquidos, vehículos sólidos divididos finalmente, o ambos, y después conformando el producto en la presentación deseada si fuera necesario. En determinadas realizaciones, se preparan comprimidos mediante compresión. En otras realizaciones, se preparan comprimidos mediante moldeado.

En determinadas realizaciones, al menos un compuesto de la invención se administra por vía oral como una forma farmacéutica de liberación controlada. Dichas formas farmacéuticas se usan para proporcionar liberación lenta o controlada de uno o más compuestos de la invención. La liberación controlada se obtiene usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos. En determinadas realizaciones, las formas farmacéuticas de liberación controlada se usan para prolongar la actividad del compuesto de la invención, reducir la frecuencia de dosificación y aumentar la adhesión del paciente al tratamiento.

La administración de compuestos de la invención como líquidos orales tales como solución, jarabes y elixires, se preparan en formas farmacéuticas unitarias de modo que una cantidad dada de solución, jarabes o elixires contiene una cantidad predeterminada de un compuesto. Los jarabes se preparan disolviendo el compuesto en una disolución acuosa de sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico atóxico. Las suspensiones se formulan dispersando el compuesto en un vehículo atóxico. Los ejemplos no limitantes de excipientes usados en líquidos orales para administración oral incluyen, aunque sin limitación, solubilizantes, emulsionantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos no limitantes de solubilizantes y emulsionantes incluyen, aunque sin limitación, agua, glicoles, aceites, alcoholes, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres polioxietilenados de sorbitol. Los ejemplos no limitantes de conservantes incluyen, aunque sin limitación, benzoato de sodio. Los ejemplos no limitantes de agentes aromatizantes incluyen, aunque sin limitación, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales.

Formas farmacéuticas parenterales

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la invención se administran por vía parenteral mediante diversas vías incluyendo, aunque sin limitación, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en embolada), intramuscular e intraarterial.

Dichas formas farmacéuticas parenterales se administran en forma de soluciones inyectables estériles o esterilizables, suspensiones, productos liofilizados y/o secos listos para disolver o suspender en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección (polvos reconstituibles) y emulsiones. Los vehículos usados en dichas formas farmacéuticas incluyen, aunque sin limitación, agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, aunque sin limitación, solución de cloruro de sodio, solución de Ringer, solución glucosada, solución glucosada y de cloruro de sodio y solución de Ringer con lactato; vehículos miscibles en agua tales como, aunque sin limitación, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, aunque sin limitación, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Formas farmacéuticas transdérmicas

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la invención se administran por vía transdérmica. Dichas formas farmacéuticas transdérmicas incluyen parches "de tipo depósito" o "de tipo matriz", que se aplican a la piel y se usan durante un periodo específico de tiempo para permitir la penetración de una cantidad deseada de un compuesto de la invención. A modo de ejemplo solamente, dichos dispositivos transdérmicos están en forma de un apósito que comprende un elemento protector, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para suministrar el compuesto a la piel del hospedador a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para sujetar el dispositivo sobre la piel. En otras realizaciones, se usan formulaciones transdérmicas matriciales.

Las formulaciones para suministro transdérmico de un compuesto de la invención incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, un vehículo y un diluyente opcional. Un vehículo incluye, aunque sin limitación, disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para facilitar el paso a través de la piel del hospedador, tales como agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butan-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite de vaselina y combinaciones de los mismos.

En determinadas realizaciones, dichos sistemas de suministro transdérmico incluyen potenciadores de la penetración para facilitar el suministro de uno o más compuestos de la invención al tejido. Dichos potenciadores de la penetración incluyen, aunque sin limitación, acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleílo y tetrahidrofurilo; sulfóxidos de alquilo tales como sulfóxido de dimetilo; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; clases de Kollidon (Povidona, Polividona); urea; y diversos ésteres de glúcidos insolubles o solubles en agua tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

En otras realizaciones, el pH de dicha composición farmacéutica o forma farmacéutica transdérmica, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o forma farmacéutica, se ajusta para mejorar el suministro de uno o más compuestos de la invención. En otras realizaciones, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica o tonicidad se ajustan para mejorar el suministro. En otras realizaciones, se añaden compuestos tales como estearatos para alterar ventajosamente la hidrofilia o lipofilia de uno o más compuestos de la invención para mejorar el suministro. En determinadas realizaciones, dichos estearatos sirven como vehículo lipídico para la formulación, como agente emulsionante o tensioactivo, y como agente potenciador del suministro o potenciador de la penetración. En otras realizaciones, se usan diferentes sales, hidratos o solvatos de los compuestos de la invención para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

Formas farmacéuticas tópicas

En determinadas realizaciones, al menos un compuesto de la invención se administra por aplicación tópica de una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la invención en forma de lociones, geles, pomadas, soluciones, emulsiones, suspensiones o cremas. Las formulaciones adecuadas para la aplicación tópica a la piel son soluciones acuosas, pomadas, cremas o geles, mientras que las formulaciones para administración oftálmica son soluciones acuosas. Dichas formulaciones contienen opcionalmente agentes solubilizantes, estabilizantes, potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

Dichas formulaciones tópicas incluyen al menos un vehículo y opcionalmente al menos un diluyente. Dichos vehículos y diluyentes incluyen, aunque sin limitación, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butan-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite de vaselina y combinaciones de los mismos.

En determinadas realizaciones, dichas formulaciones tópicas incluyen potenciadores de la penetración para facilitar el suministro de uno o más compuestos de la invención al tejido. Dichos potenciadores de la penetración incluyen, aunque sin limitación, acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleílo y tetrahidrofurilo; sulfóxidos de alquilo tales como sulfóxido de dimetilo; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; clases de Kollidon (Povidona, Polividona); urea; y diversos ésteres de glúcidos insolubles o solubles en agua tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la invención se administran por inhalación. Las formas farmacéuticas para administración inhalada se formulan como aerosoles o polvos secos. Las formulaciones de aerosol para administración por inhalación comprenden una solución o suspensión fina de al menos un compuesto de la invención en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Además, dichas composiciones farmacéuticas comprenden opcionalmente una base de polvo tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol o almidón, y opcionalmente un modificador del rendimiento tal como L-leucina u otro aminoácido, y/o sales metálicas del ácido esteárico tales como estearato de magnesio o calcio.

En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención se administran directamente a los pulmones por inhalación usando un inhalador dosificador ("MDI"), que utiliza depósitos que contienen un propulsor adecuado de bajo

punto de ebullición, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado, o un dispositivo inhalador de polvo seco (DPI) que usa una ráfaga de gas para crear una nube de polvo seco dentro de un recipiente, que entonces se inhala por el paciente. En determinadas realizaciones, se formulan cápsulas y cartuchos de gelatina para su uso en un inhalador o insuflador, que contienen una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo tal como lactosa o almidón. En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención se suministran a los pulmones usando un dispositivo de pulverización líquida, en las que dichos dispositivos usan orificios de boquilla extremadamente pequeños para formar un aerosol de las formulaciones líquidas de fármaco que entonces pueden inhalarse directamente en los pulmones. En otras realizaciones, los compuestos de la invención se suministran a los pulmones usando un dispositivo nebulizador, en las que un nebulizador crea un aerosol de formulaciones líquidas de fármaco usando energía ultrasónica para formar partículas finas que entonces pueden inhalarse fácilmente. En otras realizaciones, los compuestos de la invención se suministran a los pulmones usando un dispositivo de aerosol electrohidrodinámico ("EHD"), en las que dichos dispositivos de aerosol EHD usan energía eléctrica para formar un aerosol de soluciones o suspensiones líquidas de fármaco.

En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, descrito en este documento, también contiene uno o más potenciadores de la absorción. En determinadas realizaciones, dichos potenciadores de la absorción incluyen, aunque sin limitación, glicocolato de sodio, caprato de sodio, *N*-lauril- β -*D*-maltopiranósido, EDTA y micelas mixtas.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la invención se administran por vía nasal. Las formas farmacéuticas para la administración nasal se formulan como aerosoles, disoluciones, gotas, geles o polvos secos.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contiene al menos un compuesto de la invención se administran por vía rectal en forma de supositorios, enemas, pomada, cremas, espumas rectales o geles rectales. En determinadas realizaciones, dichos supositorios se preparan a partir de emulsiones o suspensiones grasas, manteca de cacao u otros glicéridos.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la invención se administran por vía oftálmica como colirios. Dichas formulaciones son soluciones acuosas que contienen opcionalmente agentes solubilizantes, estabilizantes, potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la invención se administran por vía ótica como gotas óticas. Dichas formulaciones son soluciones acuosas que contienen opcionalmente agentes solubilizantes, estabilizantes, potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la invención se formulan como una preparación de absorción mantenida. Dichas formulaciones de acción prolongada se administran mediante implante (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. En determinadas realizaciones, dichas formulaciones incluyen materiales poliméricos o hidrófobos (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, una sal moderadamente soluble.

45 Tratamiento combinado

En determinadas realizaciones, un compuesto de la invención proporcionado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, isómero o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la invención proporcionado en este documento, se administra en solitario (sin un agente terapéutico adicional) para su uso en el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o trastornos relacionados con Hedgehog descritos en este documento.

En otras realizaciones, un compuesto de la invención proporcionado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, isómero o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la invención proporcionado en este documento, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para su uso en el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o trastornos relacionados con Hedgehog descritos en este documento.

En otras realizaciones, un compuesto de la invención proporcionado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, isómero o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la invención proporcionado en este documento, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales y se administra para su uso en el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o trastornos relacionados con Hedgehog descritos en este documento.

65 En otras realizaciones, un compuesto de la invención proporcionado en este documento, o una sal farmacéuticamente

aceptable, N-óxido, isómero o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la invención proporcionado en este documento, se administra secuencialmente con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para su uso en el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o trastornos relacionados con Hedgehog descritos en este documento.

5 En otras realizaciones, los tratamientos combinados proporcionados en este documento incluyen la administración de un compuesto de la invención proporcionado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, isómero o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la invención proporcionado en este documento, antes de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales, para su uso en el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o trastornos relacionados con Hedgehog descritos en este documento.

10 En otras realizaciones, los tratamientos combinados proporcionados en este documento incluyen la administración de un compuesto de la invención proporcionado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, isómero o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la invención proporcionado en este documento, después de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales, para su uso en el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o trastornos relacionados con Hedgehog descritos en este documento.

15 En determinadas realizaciones, los tratamientos combinados proporcionados en este documento incluyen la administración de un compuesto de la invención proporcionado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, isómero o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la invención proporcionado en este documento, simultáneamente con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para su uso en el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o trastornos relacionados con Hedgehog descritos en este documento.

20 En determinadas realizaciones, los tratamientos combinados proporcionados en este documento incluyen la administración de un compuesto de la invención proporcionado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, isómero o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la invención proporcionado en este documento, formulado con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para su uso en el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o trastornos relacionados con Hedgehog descritos en este documento.

25 En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención proporcionados en este documento se administran en cantidades terapéuticamente eficaces en combinación con otros tratamientos, tales como radioterapia, trasplante de médula ósea u hormonoterapia.

30 En determinadas realizaciones de las politerapias descritas en este documento, los compuestos de la invención proporcionados en este documento, o sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, isómeros o solvatos de los mismos, y los agentes terapéuticos adicionales actúan de forma aditiva. En otras realizaciones de las politerapias descritas en este documento, los compuestos de la invención proporcionados en este documento, o sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, isómeros o solvatos de los mismos, y los agentes terapéuticos adicionales actúan de forma sinérgica.

35 Los agentes terapéuticos adicionales usados en combinación con al menos un compuesto de la invención descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, isómero o solvato del mismo incluyen, aunque sin limitación, inmunomoduladores, antiinflamatorios, otros agentes terapéuticos antitumorales, agentes quimioterápicos, ablación u otras hormonas terapéuticas, agentes antineoplásicos y/o anticuerpos monoclonales útiles contra linfomas o mielomas. Algunos de los fármacos antineoplásicos bien conocidos se describen en la técnica, por ejemplo, *Cancer Therapeutics: Experimental and Clinical Agents*, Teicher (Ed.), Humana Press (1.ª ed., 1997); y *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Hardman et al. (Eds.), McGraw-Hill Professional (10.ª ed., 2001). Ejemplos de fármacos antineoplásicos adecuados incluyen 5-fluorouracilo, sulfato de vinblastina, fosfato de estramustina, suramina y estroncio-89. Ejemplos de agentes quimioterápicos adecuados incluyen asparaginasa, sulfato de bleomicina, cisplatino, citarabina, fosfato de fludarabina, mitomicina y estreptozocina.

40 En otras realizaciones, un compuesto de la invención descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, isómero o solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene dichos compuestos de la invención, se administra a un paciente que no experimentado previamente o actualmente no está experimentando tratamiento con otro agente terapéutico.

45 Cuando los compuestos de la invención se administran conjuntamente con otros tratamientos, las dosificaciones de los compuestos coadministrados variarán, por supuestos, dependiendo del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la afección que se esté tratando y así sucesivamente.

50 Kits

También se proporcionan en este documento envases farmacéuticos o kits que incluyen uno o más recipientes que contienen un compuesto de la invención útil para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionado con Hedgehog. En otras realizaciones, dichos envases farmacéuticos o kits que incluyen uno o más recipientes que contienen un compuesto de la invención útil para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionado con Hedgehog y uno o más recipientes que contienen un agente terapéutico adicional. En determinadas realizaciones, dichos envases farmacéuticos o kits opcionalmente incluyen instrucciones para la administración de un compuesto de la invención. En determinadas realizaciones de dichos kits, el compuesto de la invención está en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable o de N-óxido.

Un experto en la materia apreciará que las transformaciones anteriores son solamente representativas de los métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que se pueden usar asimismo otros métodos bien conocidos.

Ejemplos

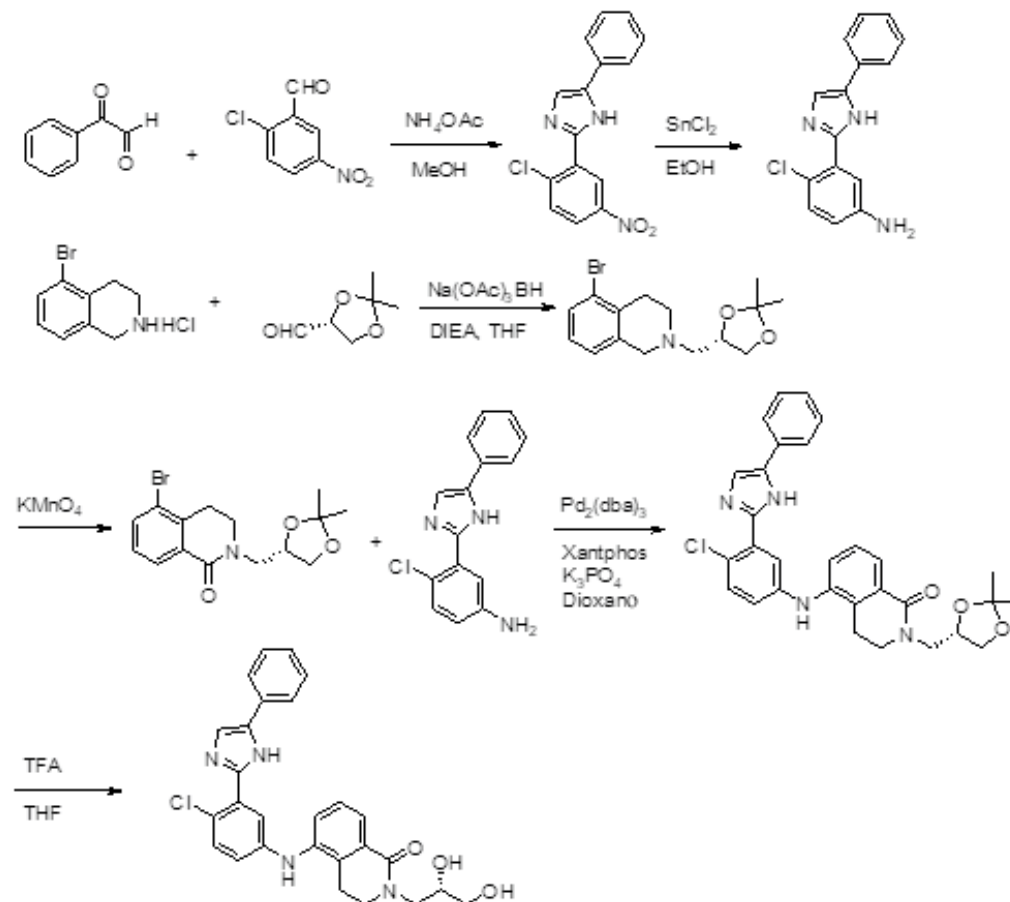
Los compuestos proporcionados en este documento se ejemplifican adicionalmente, aunque sin limitación, por el siguiente ejemplo que ilustra la preparación de compuestos de la invención.

Ejemplo 1

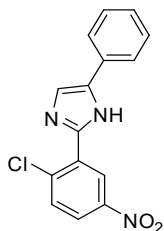
Preparación de (S)-5-(4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenilamino)-2-(2,3-dihidroxipropil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona

La preparación de (S)-5-(4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenilamino)-2-(2,3-dihidroxipropil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona se ilustra en el esquema 1.

Esquema 1:

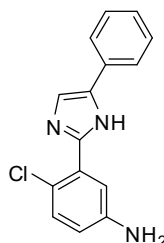


Ejemplo 1a: 2-(2-Cloro-5-nitrofenil)-5-fenil-1H-imidazol



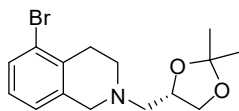
- 5 A una solución de fenilgloxal hidrato (23,55 g, 150 mmol) y 2-cloro-5-nitrobenzaldehído (57,45 g, 300 mmol) en MeOH (500 ml) se le añade acetato amónico (117 g, 500 mmol) en pequeñas porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche, y el disolvente entonces se retira por evaporación rotatoria. El residuo se reparte entre diclorometano (DCM) y agua. La capa orgánica se separa y se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra para producir 2-(2-cloro-5-nitrofenil)-5-fenil-1H-imidazol (LC-MS *m/z*: 300,1 (M + 1)) que se usa sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Ejemplo 1b: 4-Cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)anilina



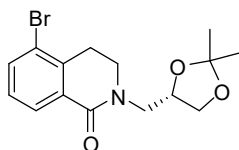
- 15 A una solución de 2-(2-cloro-5-nitrofenil)-5-fenil-1H-imidazol (27 g, 90,3 mmol) en EtOH (200 ml) se le añade SnCl₂·2H₂O (71 g, 316 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas, se enfría hasta temperatura ambiente y después se concentra. Se añade acetato de etilo (200 ml) y NaOH (25 g en 100 ml de agua) al residuo y la mezcla se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. El sólido se retira por filtración a través de una capa de celite. El filtrado se separa y la capa orgánica se lava adicionalmente con salmuera, se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, se eluye con acetato de etilo al 40 % en diclorometano para producir 4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)anilina como un sólido pardo. LC-MS *m/z*: 270,1 (M + 1).

25 *Ejemplo 1c:* (S)-5-Bromo-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



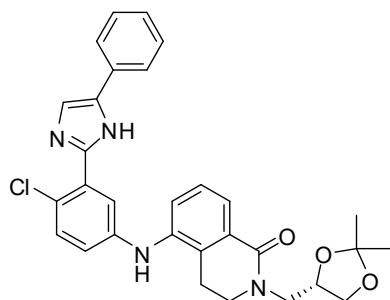
- 30 Una mezcla que contiene clorhidrato de 5-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (249 mg, 1 mmol), (R)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxialdehído (260 mg, 2 mmol), DIEA (0,2 ml, 1 mmol) y Na(OAc)₃BH (440 mg, 2 mmol) en THF (1 ml) se calienta a 45 °C durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra a sequedad por evaporación rotatoria. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, se eluye con acetato de etilo al 30 % en diclorometano para producir (S)-5-bromo-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como un aceite pardo. LC-MS *m/z*: 326,1 (M + 1).

40 *Ejemplo 1d:* (S)-5-Bromo-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



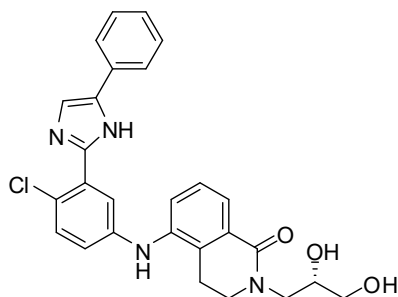
Una mezcla que contiene (S)-5-bromo-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (303 mg, 0,93 mmol), KMnO_4 (176 mg, 1,12 mmol), 18-corona-6 (245 mg, 0,93 mmol) en diclorometano (4 ml) se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de una capa de celite y el filtrado se concentra a sequedad por evaporación rotatoria para dar (S)-5-bromo-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (LC-MS m/z: 341,2 (M + 1)), que se usa sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Ejemplo 1e: (S)-5-(4-Cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenilamino)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



A un matraz de fondo redondo en atmósfera de argón que contiene (S)-5-bromo-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (227 mg, 0,79 mmol), 4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il) anilina (213 mg, 0,79 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (143 mg, 0,158 mmol), Xantphos (260 mg, 0,316 mmol), fosfato de potasio (505 mg, 2,37 mmol) se le añade dioxano anhidro (1,6 ml). La mezcla se agita a 96 °C durante 18 horas, se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra a través de una capa de celite y se lava con THF. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida usando metanol al 1 % en diclorometano como eluyente para dar (S)-5-(4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenilamino)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona como un sólido pardo oscuro. LC-MS m/z: 530,1 (M + 1).

Ejemplo 1f: (S)-5-(4-Cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenilamino)-2-((2,3-dihidroxipropil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona

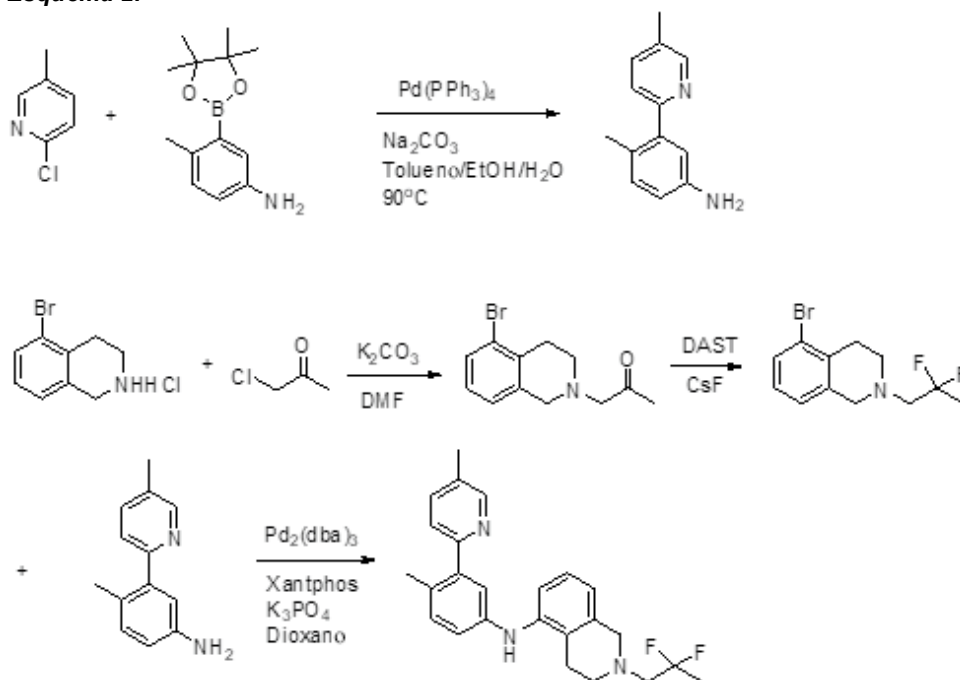


A una solución de (S)-5-(4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenilamino)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (210 mg, 0,40 mmol) en THF (1,6 ml) y agua (0,4 ml) se le añade TFA (0,1 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agita durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentra a sequedad por evaporación rotatoria y el producto en bruto se purifica por HPLC preparativa para producir (S)-5-(4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenilamino)-2-((2,3-dihidroxipropil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona como un sólido blanquecino. LC-MS m/z: 489,1 (M + 1); ^1H RMN 400 MHz (CDCl_3) δ 7,76 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,67-7,63 (m, 3H), 7,40-7,32 (m, 4H), 7,27-7,20 (m, 3H), 6,71-6,68 (m, 1H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,66-3,53 (m, 6H), 2,82 (t, 2H, J = 6,8 Hz).

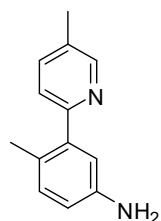
Ejemplo 2

2-(2,2-difluoropropil)-N-(4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina

La preparación de 2-(2,2-difluoropropil)-N-(4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina se ilustra en el esquema 2.

Esquema 2:**Ejemplo 2a:** 4-Metil-3-(5-metilpiridin-2-il)anilina

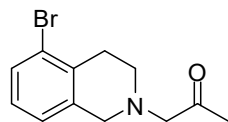
5



- 10 A un matraz de fondo redondo que contiene éster pinacólico del ácido 5-amino-2-metil-fenilborónico (348 mg, 1,5 mmol), 2-cloro-5-metilpiridina (381 mg, 3 mmol), Pd(PPh₃)₄ (192 mg, 0,15 mmol) se le añade tolueno (12 ml), EtOH (3 ml) y solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (3 ml). El matraz se purga con argón y se cierra herméticamente. La mezcla se agita a 90 °C durante 18 horas, se enfría hasta temperatura ambiente y después se le añade agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, se eluye con metanol al 2 % en diclorometano para producir 4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)anilina como un aceite pardo. LC-MS m/z: 199,1 (M + 1).

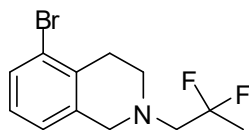
Ejemplo 2b: 1-(5-Bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ona

20



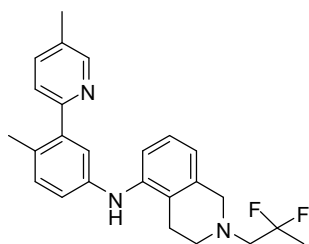
- Una mezcla que contiene clorhidrato de 5-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1 g, 4 mmol), cloroacetona (407 mg, 4,4 mmol) y carbonato de potasio (1,38 g, 10 mmol) en dimetilformamida (DMF) (8 ml) se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. A esta mezcla se le añade agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 30 % en diclorometano como eluyente para dar 1-(5-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ona como un aceite naranja. LC-MS m/z: 269,1 (M + 1).

Ejemplo 2c: 5-Bromo-2-(2,2-difluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



5 A una solución de 1-(5-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)propan-2-ona (962 mg, 3,59 mmol), trifluoruro de dietilaminoazufre (1,74 g, 10,8 ml) en DCM (12 ml) se le añade fluoruro de cesio (151 mg, 1 mmol) en pequeñas porciones, después unas pocas gotas de TFA a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. A esta solución se le añade NaHCO₃ acuoso saturado para interrumpir la reacción. La capa acuosa se extrae con DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, se eluye con acetato de etilo al 20 % en hexanos para producir 5-bromo-2-(2,2-difluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como un aceite pardo. LC-MS m/z: 291,1 (M + 1).

Ejemplo 2d: 2-(2,2-difluoropropil)-N-(4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina

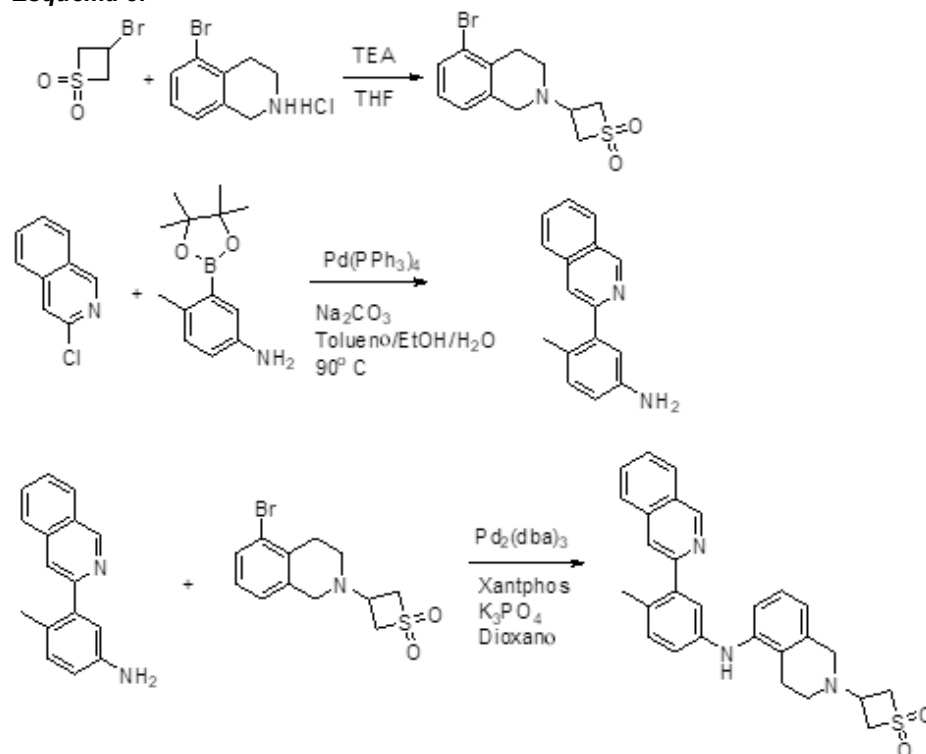


15 A un tubo de reacción en atmósfera de argón que contiene 5-bromo-2-(2,2-difluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (29 mg, 0,1 mmol), 4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)anilina (20 mg, 0,1 mmol), Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0,01 mmol), Xantphos (17 mg, 0,02 mmol), fosfato de potasio (60 mg, 0,3 mmol) se le añade dioxano anhidro (0,5 ml). La mezcla se agita a 96 °C en atmósfera de argón durante 18 horas, se enfría hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentra y se usa HPLC preparativa para aislar 2-(2,2-difluoropropil)-N-(4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina como un sólido blanco. LC-MS m/z: 408,2 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 8,48 (s, 1H), 7,52 (dd, 2H, J = 1,6, 8 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,95 (dd, 1H, J = 2,4, 8,0 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 5,30 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,92 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,83 (t, 2H, J = 13,6 Hz), 2,66 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,66 (t, 3H, J = 18,8 Hz).

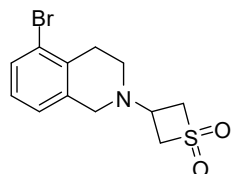
Ejemplo 3

N-(3-(isoquinolin-3-il)-4-metilfenil)-2-(1,1-dioxo-tietan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina

30 La preparación de N-(3-(isoquinolin-3-il)-4-metilfenil)-2-(1,1-dioxo-tietan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina se ilustra en el esquema 3.

Esquema 3:**Ejemplo 3a:** 5-Bromo-2-(1,1-dioxo-tietan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

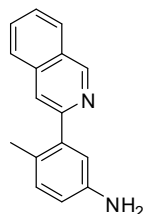
5



A una suspensión de clorhidrato de 5-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (249 mg, 1 mmol) y 3-bromotietano, 1,1-dióxido ^[1] (185 mg, 1 mmol) en THF (2 ml) se le añade trietilamina (303 mg, 3 mmol) lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La capa orgánica obtenida se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra. El residuo en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, se eluye con acetato de etilo en hexanos de un 30 % a un 40 % para producir 5-bromo-2-(1,1-dioxo-tietan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como un sólido blanco. LC-MS m/z: 316,1 (M + 1)

10

15

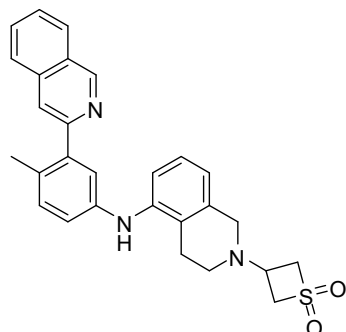
Ejemplo 3b: 3-(isoquinolin-3-il)-4-metilanilina

20

A un matraz de fondo redondo que contiene éster pinacólico del ácido 5-amino-2-metil-fenilborónico (233 mg, 1 mmol), 3-cloro-isoquinolina (245 mg, 1,5 mmol), Pd(PPh₃)₄ (128 mg, 0,1 mmol) se le añade tolueno (4 ml), EtOH (1 ml) y solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (2 ml). El matraz se purga con argón y se cierra herméticamente. La mezcla se agita a 90 °C durante 18 horas, se enfría hasta temperatura ambiente y se extrae usando agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El residuo se somete a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, se eluye con acetato de etilo en hexanos de un 30 % a un 50 % para producir 3-(isoquinolin-3-il)-4-metilanilina como un aceite pardo. LC-MS m/z: 235,1 (M + 1).

25

Ejemplo 3c: N-(3-(isoquinolin-3-il)-4-metilfenil)-2-(1,1-dioxo-tietan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina



5

A un tubo de reacción en atmósfera de argón que contiene 5-bromo-2-(1,1-dioxo-tietan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (70 mg, 0,22 mmol), 3-(isoquinolin-3-il)-4-metilnilina (51 mg, 0,22 mmol), Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0,022 mmol), Xantphos (37 mg, 0,044 mmol), fosfato de potasio (133 mg, 0,66 mmol) se le añade dioxano anhidro (1 ml). La mezcla se agita a 96 °C durante 18 horas, se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra a través de una capa de celite para retirar el sólido. El filtrado se concentra y se purifica por HPLC preparativa para producir N-(3-(isoquinolin-3-il)-4-metilfenil)-2-(1,1-dioxo-tietan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina como un sólido blanco (36,2 mg, 37 %). LC-MS m/z: 470,2 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ9,31 (s, 1H), 8,00 (d, 2H, J = 8,4), 7,83 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,72-7,70 (m, 2H), 7,61 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,13-7,09 (m, 3H), 6,94 (dd, 1H, J = 2,4, 8,0 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,34 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,59 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,97 (s, 3H), 2,82-2,78(m, 6H), 2,34 (s, 3H).

10

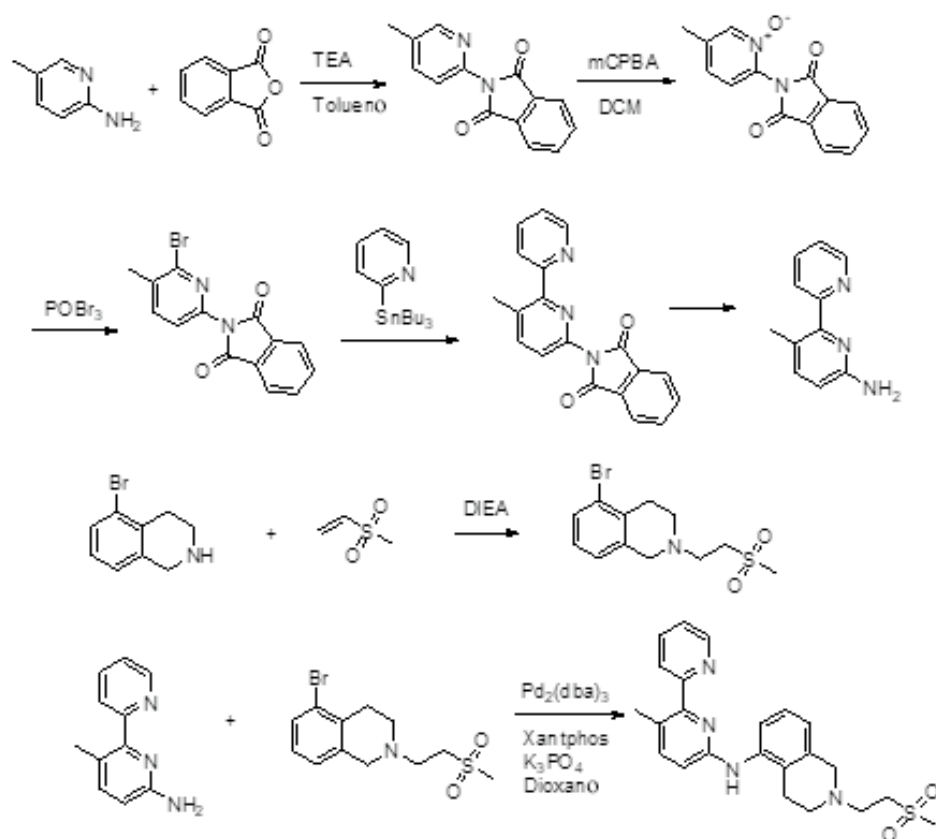
15

Ejemplo 5

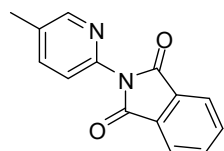
20 N-(3-metil-2,2'-bipiridin-6-il)-2-(2-(metilsulfonil)etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina

La preparación de N-(3-metil-2,2'-bipiridin-6-il)-2-(2-(metilsulfonil)etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina se ilustra en el esquema 5.

Esquema 5

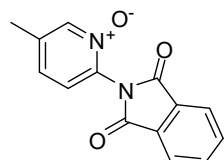


5 Ejemplo 5a: 2-(5-metilpiridin-2-il)isoindolin-1,3-diona



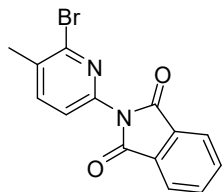
Una mezcla que contiene 5-metilpiridin-2-amina (5,4 g, 50 mmol), anhídrido ftálico (8,88 g, 60 mmol) y DIEA (19 ml, 110 mmol) en tolueno (30 ml) se calienta a reflujo durante 18 horas y se enfría. El disolvente se retira por evaporación rotatoria. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para producir 2-(5-metilpiridin-2-il)isoindolin-1,3-diona como un aceite pardo oscuro. LC-MS *m/z*: 239,1 (M + 1).

15 Ejemplo 5b: 1-óxido de 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-5-metilpiridina



A una solución de 2-(5-metilpiridin-2-il)isoindolin-1,3-diona (1,62 g, 6,8 mmol) en DCM (32 ml) se le añade mCPBA (4,1 g, 18,2 mmol) en pequeñas porciones a temperatura ambiente y la solución entonces se agita a temperatura ambiente durante una noche. La solución se diluye con diclorometano, se lava con solución acuosa de Na₂CO₃, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para producir 1-óxido de 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-5-metilpiridina como un sólido pardo. Se usa sin purificación adicional en la siguiente etapa. LC-MS *m/z*: 254,1 (M + 1).

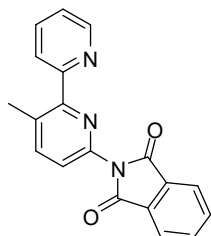
Ejemplo 5c: 2-(6-bromo-5-metilpiridin-2-il)isoindolin-1,3-diona



- 5 A una solución de 1-óxido de 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-5-metilpiridina (501 mg, 1,97 mmol) en 1,1-dicloroetano (5 ml) se le añade POBr₃ (679 mg, 2,36 mmol) en pequeñas porciones a 0 °C y la solución entonces se calienta a 40 °C durante 2 horas. La solución se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en hielo triturado, se neutraliza con Na₂CO₃ y se extrae con diclorometano. La capa orgánica separada se lava adicionalmente con agua y salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, se eluye con acetato de etilo al 3 % en diclorometano para producir 2-(6-bromo-5-metilpiridin-2-il)isoindolin-1,3-diona como un sólido blanquecino. LC-MS *m/z*: 317,2 (M + 1).

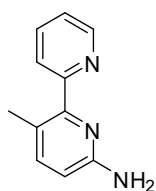
Ejemplo 5d: 2-(3-metil-2,2'-bipiridin-6-il)isoindolin-1,3-diona

15



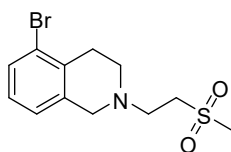
- 20 A un recipiente de reacción en atmósfera de argón que contiene 2-(6-bromo-5-metilpiridin-2-il)isoindolin-1,3-diona (85 mg, 0,27 mmol), 2-(tributilestanil)piridina (123 mg, 0,32 mmol), Pd(PPh₃)₄ (31 mg, 0,027 mmol) se le añade tolueno anhidro (0,7 ml). La mezcla se calienta hasta 116 °C con un baño de aceite durante 18 horas, se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se filtra a través de una capa de celite para retirar cualquier sólido. El filtrado se concentra para producir 2-(3-metil-2,2'-bipiridin-6-il)isoindolin-1,3-diona como un sólido pardo (LC-MS *m/z*: 316,1 (M + 1)) que se usa sin purificación adicional en la siguiente etapa.

25 **Ejemplo 5e:** 3-metil-2,2'-bipiridin-6-amina



- 30 A una solución de 2-(3-metil-2,2'-bipiridin-6-il)isoindolin-1,3-diona (129 mg, 0,41 mmol) en etanol (2 ml) se le añade un par de gotas de etilendiamina a temperatura ambiente. La solución se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se retiran por evaporación rotatoria y el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, se eluye con metanol al 3 % en diclorometano para producir 3-metil-2,2'-bipiridin-6-amina como un sólido blanquecino. LC-MS *m/z*: 186,1 (M + 1).

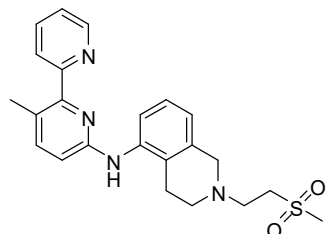
35 **Ejemplo 5f:** 5-bromo-2-(2-(metilsulfonyl)etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



- 40 Una mezcla que contiene 5-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (212 mg, 1 mmol) y metilsulfoniletano (106 mg, 1 mmol) en diclorometano se agita a 35 °C durante 14 horas. La solución se concentra para producir 5-bromo-2-(2-

(metilsulfonil)etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como un aceite pardo (LC-MS m/z : 318,1 ($M + 1$)) que se usa sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Ejemplo 5g: N-(3-metil-2,2'-bipiridin-6-il)-2-(2-(metilsulfonil)etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina



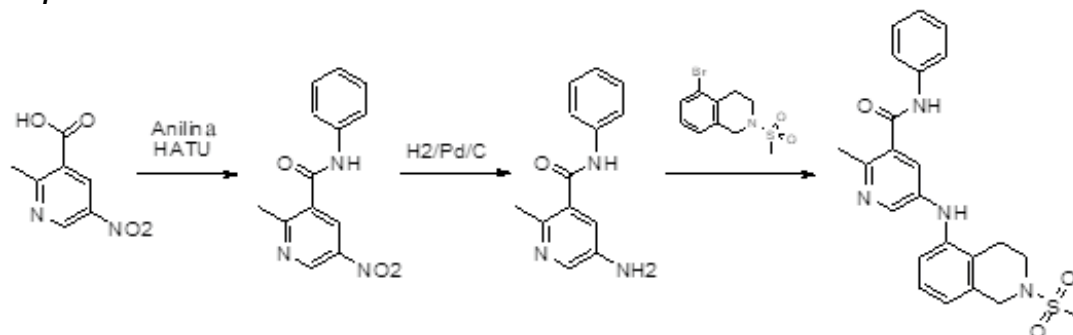
A un tubo de reacción en atmósfera de argón que contiene 3-metil-2,2'-bipiridin-6-amina (20 mg, 0,11 mmol), 5-bromo-2-(2-(metilsulfonil)etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (35 mg, 0,11 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11 mg, 0,011 mmol), Xantphos (20 mg, 0,022 mmol), fosfato de potasio (66 mg, 0,33 mmol) se le añade dioxano anhidro (0,6 ml). La mezcla se agita a 96 °C durante 18 horas, se enfría hasta temperatura ambiente y se filtra a través de una capa de celite para retirar cualquier sólido. El filtrado se concentra y se purifica por HPLC preparativa para producir N-(3-metil-2,2'-bipiridin-6-il)-2-(2-(metilsulfonil)etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina como un sólido blanco. LC-MS m/z : 423,2 ($M + 1$); ^1H RMN 400 MHz (CDCl_3) δ 8,69 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 7,78 (td, 1H, $J = 1,6, 7,6$ Hz), 7,68 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,39 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,32-7,24 (m, 3H), 7,13 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 6,79 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 6,72 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,19 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,22-3,20 (m, 2H), 3,03 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,99 (s, 3H), 2,80-2,74 (m, 4H), 2,32 (s, 3H).

Ejemplo 6

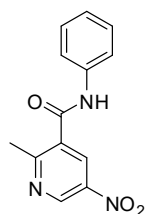
2-metil-5-(2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ilamino)-N-fenilnicotinamida

La preparación de 2-metil-5-(2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ilamino)-N-fenilnicotinamida se ilustra en el esquema 6.

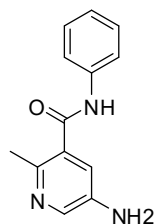
Esquema 6



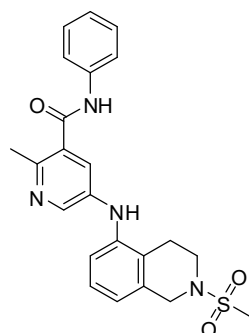
Ejemplo 6a: 2-metil-5-nitro-N-fenilnicotinamida



A una solución de ácido 2-metil-5-nitronicotínico (364 mg, 2 mmol), anilina (186 mg, 2 mmol) y DIEA (774 mg, 6 mmol) en DMF (6 ml) se le añade HATU (798 mg, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retira por evaporación rotatoria y el producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, se eluye con acetato de etilo al 40 % en hexano para producir 2-metil-5-nitro-N-fenilnicotinamida como un sólido verde claro. MS m/z 258,1 ($M + 1$).

Ejemplo 6b: 5-amino-2-metil-N-fenilnicotinamida

5 A una solución de 2-metil-5-nitro-N-fenilnicotinamida (460 mg, 1,79 mmol) en 20 ml de etanol se le añade Pd/C (40 mg). La mezcla de reacción se agita en atmósfera de H₂ durante 15 horas. El Pd/C se retira por filtración a través de una capa de celite. El filtrado se seca para producir 5-amino-2-metil-N-fenilnicotinamida como un sólido blanquecino. MS *m/z* 228,1 (M + 1).

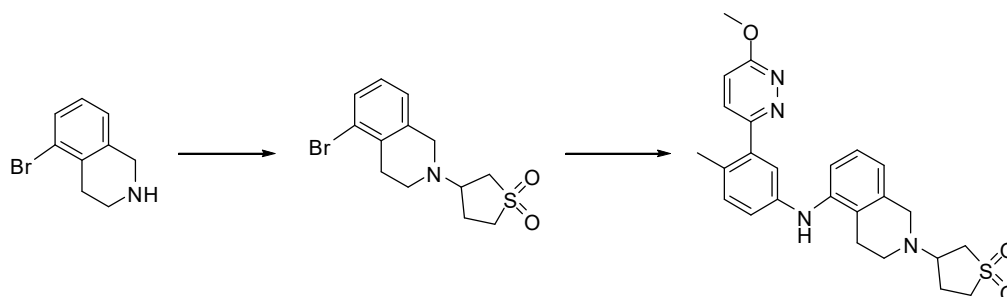
10 **Ejemplo 6c:** 2-metil-5-(2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-ilamino)-N-fenilnicotinamida

15 Una mezcla que contiene 5-amino-2-metil-N-fenilnicotinamida (46 mg, 0,2 mmol), 5-bromo-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (58 mg, 0,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0,02 mmol), BINAP (25 mg, 0,04 mmol), K₃PO₄ (169 mg, 0,8 mmol) en dioxano (1 ml) se agita a 110 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de una capa de celite para retirar cualquier sólido. El filtrado se evapora y el producto en bruto se purifica por HPLC para dar 2-metil-5-(2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-ilamino)-N-fenilnicotinamida como un sólido blanco. MS *m/z* 437,2 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ10,58 (s, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,71 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,38 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 7,23 (m, 2H), 7,15 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,00 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,47 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,97 (s, 3H), 2,82 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,54 (s, 3H).

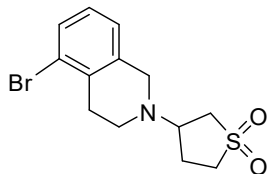
Ejemplo 725 [2-(1,1-dioxo-tetrahydro-tiofen-3-il)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il]-[3-(6-metoxi-piridazin-3-il)-4-metil-fenil]-amina

La preparación de [2-(1,1-dioxo-tetrahydro-tiofen-3-il)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il]-[3-(6-metoxi-piridazin-3-il)-4-metil-fenil]-amina se ilustra en el esquema 7.

30

Esquema 7

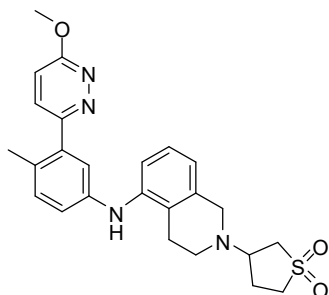
Ejemplo 7a: 5-bromo-2-(1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



5 A una solución que contiene clorhidrato de 5-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,5 g, 6 mmol) y butadienosulfona (1,2 g, 10,2 mmol) en agua (20 ml) se le añade KOH 1 N (10 ml). La mezcla de reacción se agita a 70 °C durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con solución saturada de NaHCO₃ y se extrae con diclorometano tres veces. La fase orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄ antes de secarla por evaporación rotatoria. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para producir 5-bromo-2-(1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina como un sólido de tipo ceroso. MS *m/z* 330,1 (M + 1).

Ejemplo 7b: [2-(1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-[3-(6-metoxi-piridazin-3-il)-4-metil-fenil]-amina

15

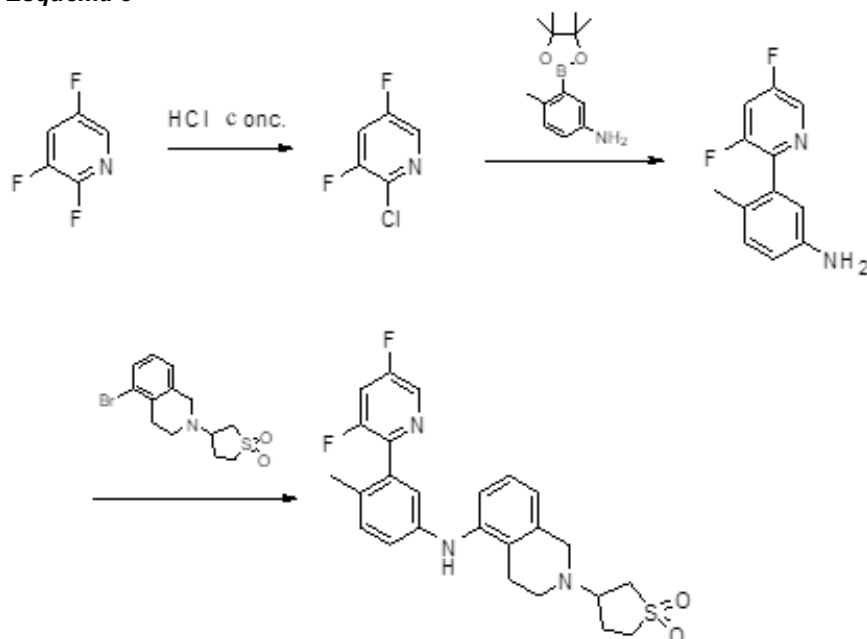


20 Al recipiente de reacción que contiene 5-bromo-2-(1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (460 mg, 1,4 mmol), 3-(6-metoxipiridazin-3-il)-4-metil-anilina (300 mg, 1,4 mmol), Pd₂(dba)₃ (128 mg, 0,14 mmol), Xantphos (162 mg, 0,28 mmol) y K₃PO₄ (740 mg, 3,5 mmol) se le añade dioxano anhidro. El recipiente se purga con nitrógeno, se cierra herméticamente y se calienta hasta 100 °C durante 15 horas. La reacción entonces se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra a través de una capa de celite para retirar cualquier sólido. El filtrado se concentra y se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para producir [2-(1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-[3-(6-metoxi-piridazin-3-il)-4-metil-fenil]-amina como un sólido blanquecino. MS *m/z* 465,2 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ 7,73 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,32 (s, 1H), 7,27 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,04 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,69 (dd, 1H, J₁ = 4,4 Hz, J₂ = 2,8 Hz), 4,07 (s, 3H), 3,72 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 3,65 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 3,41 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,66 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,43 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,11 (m, 1H).

30 **Ejemplo 8**

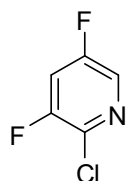
[3-(3,5-difluoro-piridin-2-il)-4-metil-fenil]-[2-(1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-amina

35 La preparación de [3-(3,5-difluoro-piridin-2-il)-4-metil-fenil]-[2-(1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-amina se ilustra en el esquema 8.

Esquema 8

Ejemplo 8a: 2-cloro-3,5-difluoropiridina

5

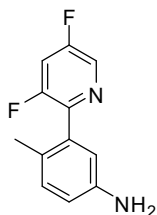


A un tubo de microondas se le añade 2,3,5-trifluoropiridina (2,0 g, 15 mmol), HCl concentrado (12,5 ml, 150 mmol). La mezcla se irradia con microondas durante 30 min a 130 °C. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con 100 ml de agua, se extrae con diclorometano tres veces. La fase orgánica se lava adicionalmente con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se seca para dar 2-cloro-3,5-difluoropiridina como un sólido verdoso. El compuesto se usa sin purificación adicional.

10

Ejemplo 8b: 3-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-metilanilina

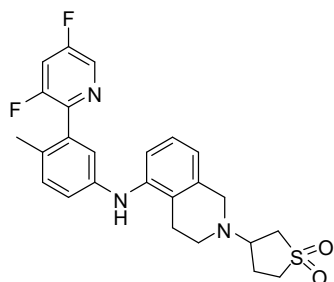
15



A un matraz de fondo redondo se le añade 2-cloro-3,5-difluoropiridina (1,5 g, 10 mmol), 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2,2 g, 10 mmol), Pd(PPh₃)₄ (300 mg, 0,26 mmol), tolueno (60 ml), etanol (20 ml) y Na₂CO₃ 2 M (20 ml, 40 mmol). La reacción se agita en condiciones de reflujo durante 15 horas. Después de enfriarla, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. La fase orgánica entonces se seca por evaporación rotatoria. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para producir 3-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-metilanilina como un sólido pardo claro. MS *m/z* 221,1 (M + 1).

20

Ejemplo 8c: [3-(3,5-difluoro-piridin-2-il)-4-metil-fenil]-[2-(1,1-dioxo-tetrahydro-tiofen-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-amina



5

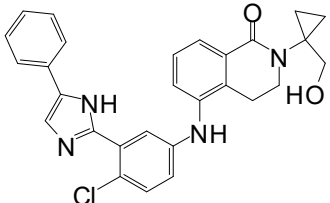
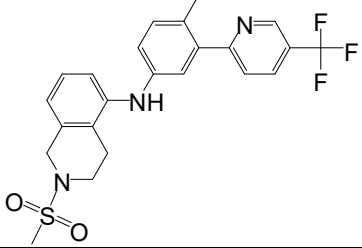
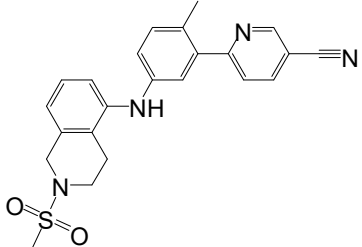
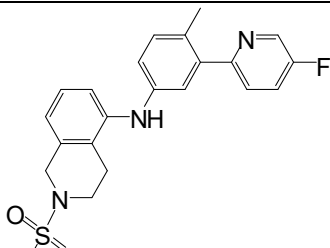
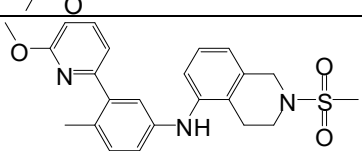
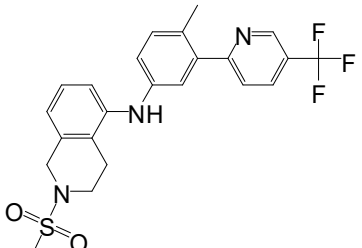
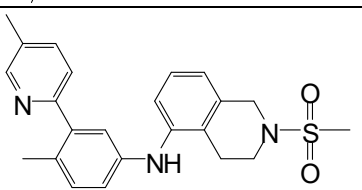
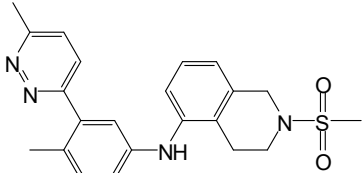
Al recipiente de reacción que contiene 5-bromo-2-(1,1-dioxo-tetrahydro-tiofen-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (50 mg, 0,15 mmol), 3-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-metil-anilina (33 mg, 0,15 mmol), Pd₂(dba)₃ (13 mg, 0,014 mmol), Xantphos (16 mg, 0,028 mmol) y K₃PO₄ (74 mg, 0,35 mmol) se le añade dioxano anhidro (1 ml). El recipiente se purga con nitrógeno, se cierra herméticamente y se calienta hasta 100 °C durante 15 horas. La reacción entonces se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra a través de una capa de celite para retirar la sal. El filtrado se concentra y se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para producir [3-(3,5-difluoro-piridin-2-il)-4-metil-fenil]-[2-(1,1-dioxo-tetrahydro-tiofen-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-amina como un sólido blanquecino (45 mg, 65 %). MS *m/z* 470,2 (M + 1); ¹H RMN 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ8,67 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,22 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,12 (m, 2H), 7,00 (dd, 1H, J1 = 8,0 Hz, J2 = 2,4 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 3,79 (d, 1H, J = 19,2 Hz), 3,71 (d, 1H, J = 19,2 Hz), 3,47 (m, 2H), 3,34 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,11 (s, 3H).

Repetiendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, usando materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de la invención, que se identifican en la tabla 1.

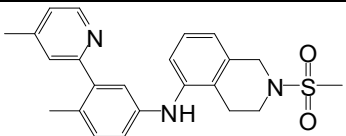
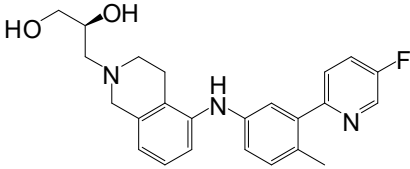
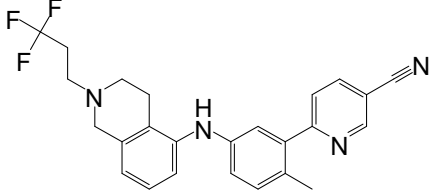
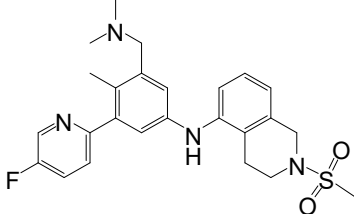
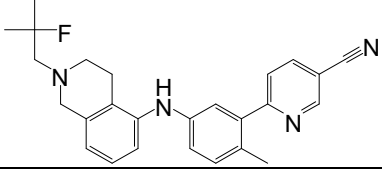
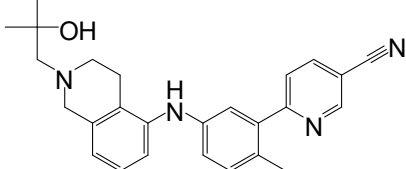
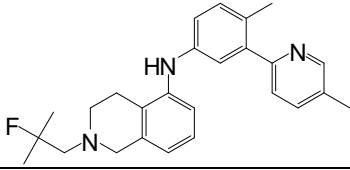
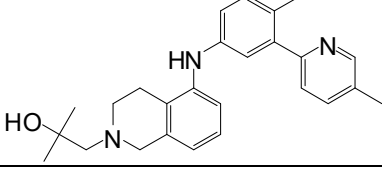
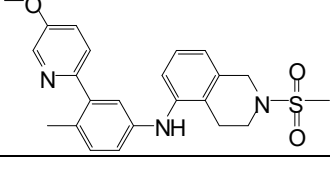
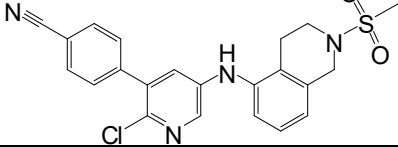
20

Tabla 1

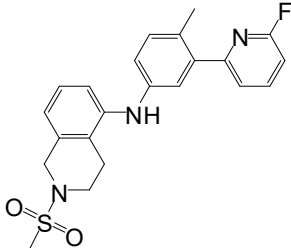
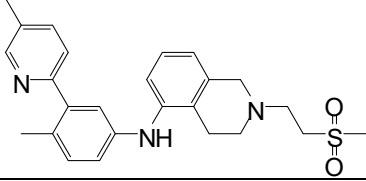
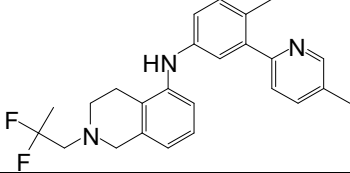
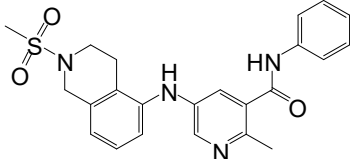
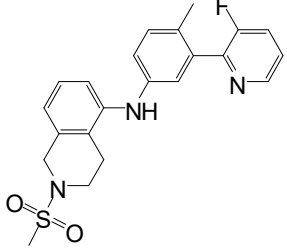
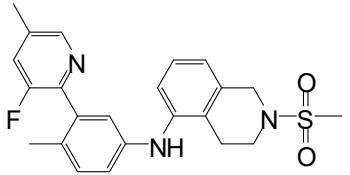
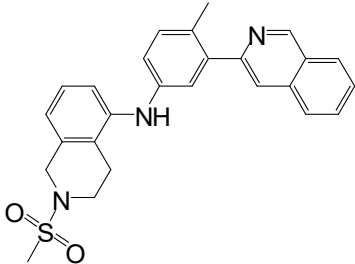
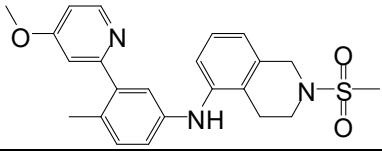
Número del compuesto	Estructura	Datos físicos EM (m/z)	Intervalos de CI ₅₀
32		526,2	**
35		489,2	**
77		487,1	****
81		443,2	***

88		485,2	*
153		462,1	*
154		419,1	**
164		412,1	*
165		424,2	****
167		462,1	**
169		408,2	*
170		409,2	**

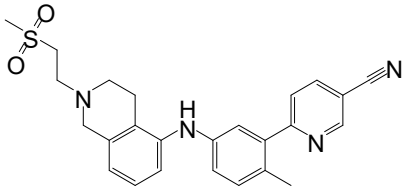
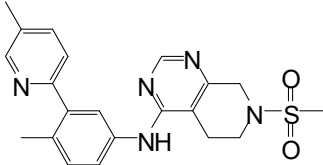
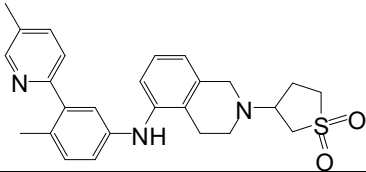
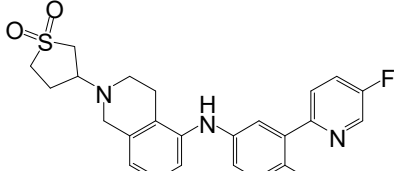
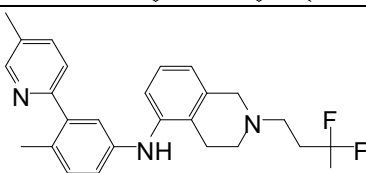
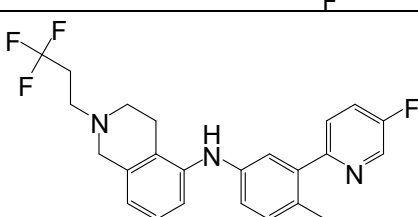
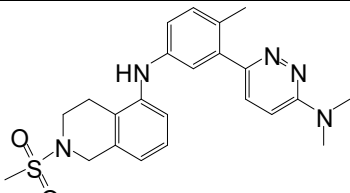
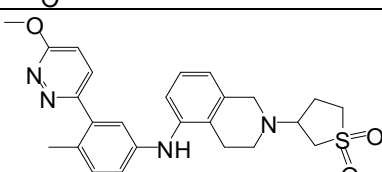
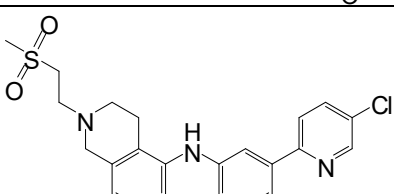
173		428,1	*
174		424,2	*
175		439,1	***
177		419,1	**
181		406,2	**
182		408,2	**
183		425,2	**
189		394,2	*
191		408,2	**

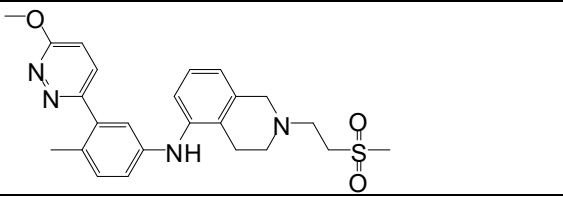
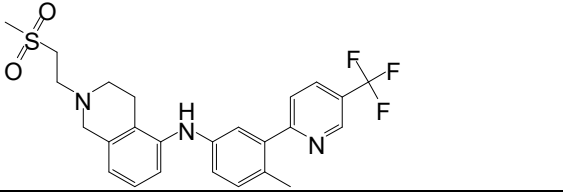
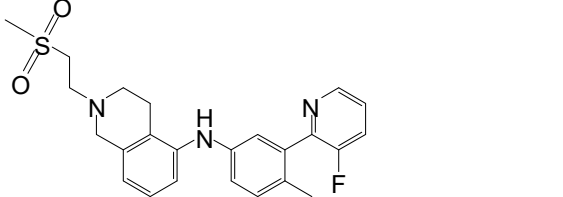
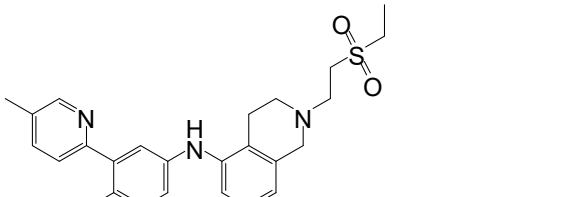
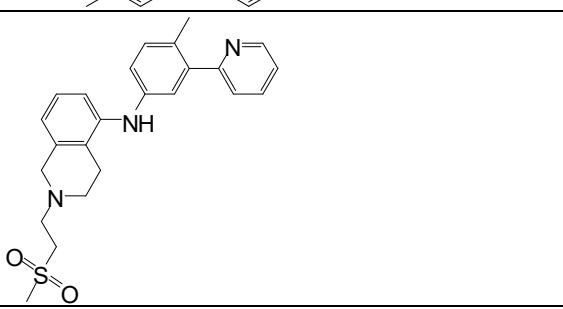
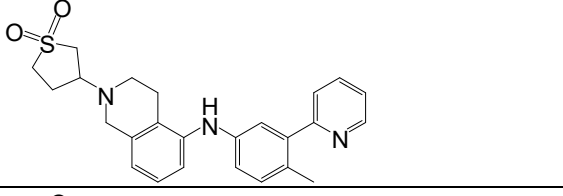
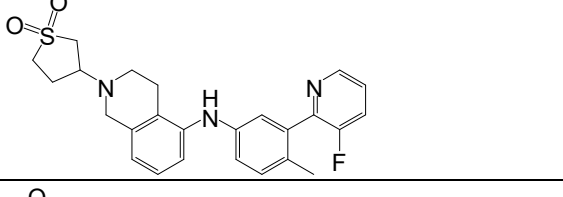
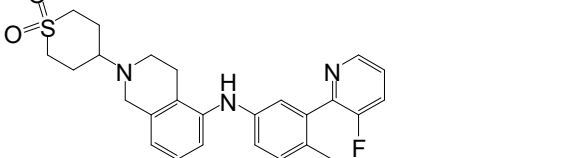
192		408,2	*
195		408,2	**
196		437,2	**
197		469,2	*****
198		415,2	*
199		413,2	**
200		404,2	*
201		402,2	*
204		424,2	*
205		439,1	***

206		428,1	*
207		420,1	***
209		405,2	****
210		404,2	**
211		435,2	*
212		424,2	*
213		400,3	**
217		412,1	**

218		412,1	***
223		436,2	*
224		408,2	*
225		437,2	**
227		412,1	*
228		426,2	*
229		444,2	*
230		424,2	*

231		444,2	*
232		440,2	**
233		415,2	**
234		466,2	*
235		462,2	*
236		409,2	***
241		422,2	*
242		425,2	**
244		413,1	****

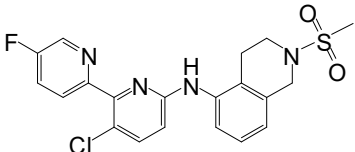
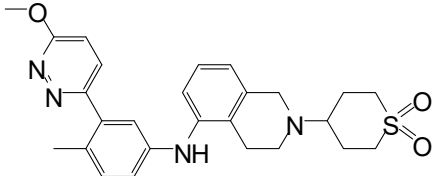
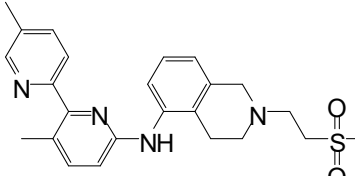
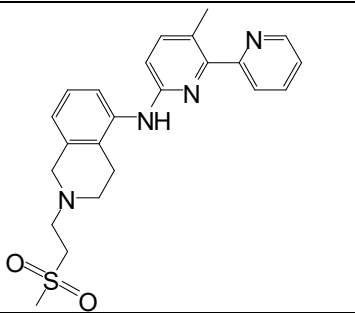
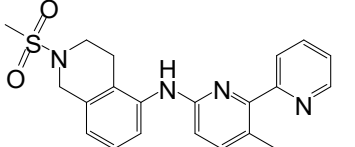
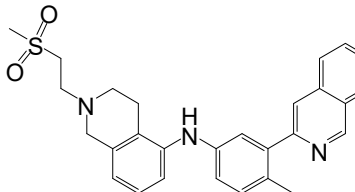
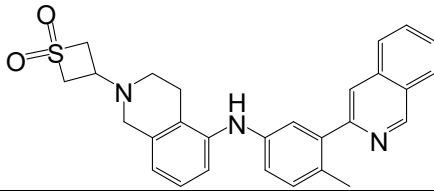
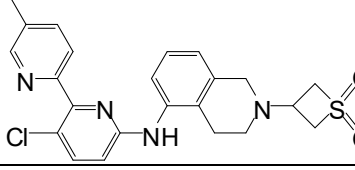
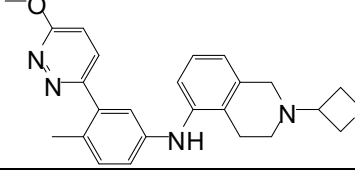
245		447,2	**
248		410,2	**
249		448,2	*
250		452,2	*
251		426,2	*
252		430,2	*
254		438,2	**
256		465,2	*
257		456,1	*

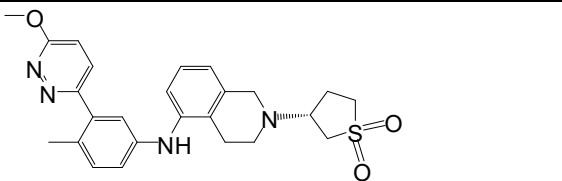
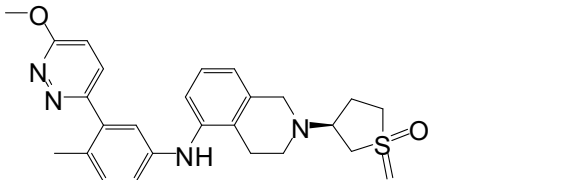
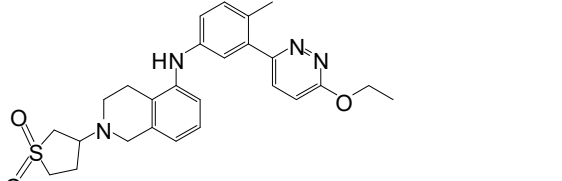
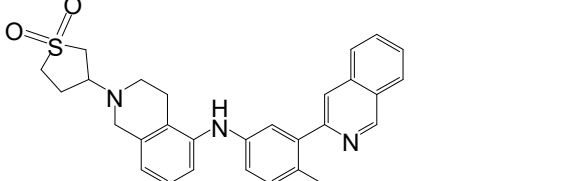
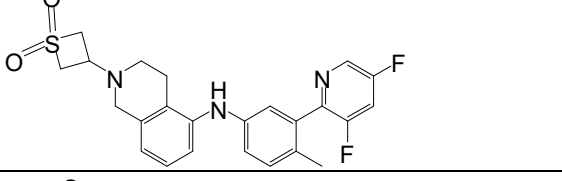
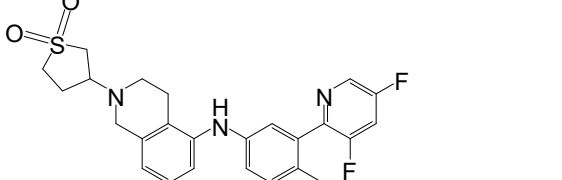
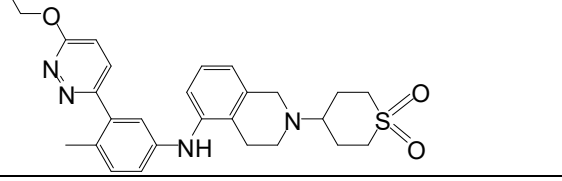
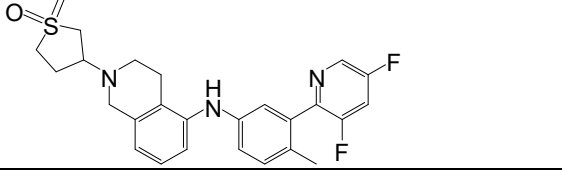
258		453,2	**
259		490,2	**
260		440,2	**
261		450,2	*
262		422,2	**
265		434,2	*
268		452,2	*
269		466,2	*

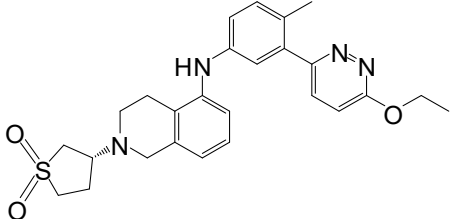
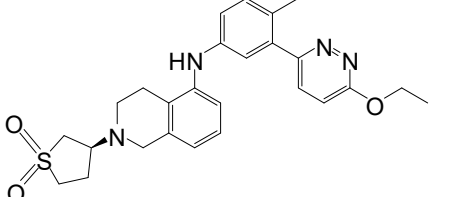
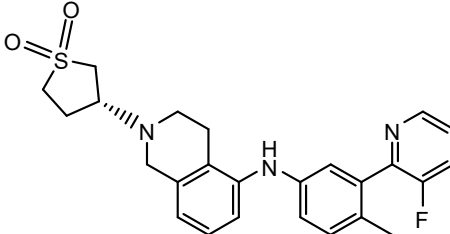
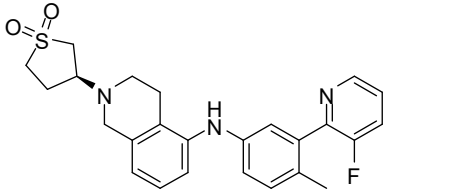
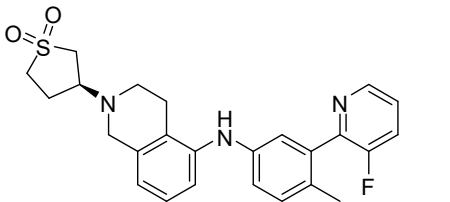
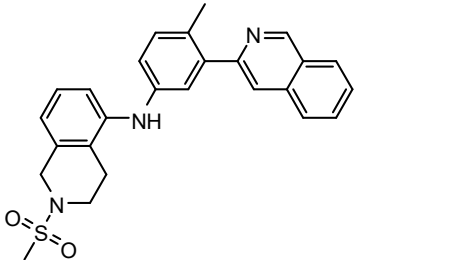
270		425,2	***
271		439,2	*
272		430,1	**
273		429,1	*
274		409,2	*
275		438,2	**
276		451,2	**
278		457,1	**
279		448,2	*

280		448,2	*
281		454,2	**
282		467,2	**
283		454,2	**
284		490,2	**
285		435,2	***
286		452,2	*
287		452,2	**

289		469,2	*
290		446,1	*
291		437,2	*
294		467,2	**
295		465,2	**
296		479,2	**
297		481,2	**
302		461,1	***

303		433,1	**
306		479,2	**
309		437,2	***
311		423,2	***
312		395,1	**
315		472,2	*
316		470,2	*
317		455,1	*
320		451,2	**

321		465,2	**
322		465,2	**
323		479,2	**
324		484,2	*
325		456,1	*
326		470,2	*
327		493,2	**
338		470,2	*

339		479,2	**
340		479,2	**
341		452,2	*
343		452,2	*
345		452,2	*
349		444,2	*

Ensayos

5 Los materiales y métodos generales para el análisis de los compuestos de la invención se describen en la solicitud PCT número PCT/US2007/038171 "Compounds and Compositions for Treating Lymphoma and Myeloma"; Dierks y Warmuth.

10 Los compuestos de la presente invención se ensayan para evaluar su capacidad de inhibir la ruta de señalización de hedgehog.

Ensayo indicador de Gli-Luc para la inhibición de la ruta de Hh

15

Se cultivan células TM3 de ratón (obtenidas de la American Type Culture Collection, ATCC, Manassas, VA) en medio DMEM/F12 (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) complementado con suero de caballo inactivado con calor al 5 % y FBS al 2,5 % (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA), 50 unidades/ml penicilina y 50 µg/ml de estreptomina (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) a 37 °C con atmósfera de CO₂ al 5 % en aire. Las células TM3 se transfectaron con plásmido indicador pTA-8xGli-Luc. Se seleccionó un clon transfectado de forma estable denominado TMHh-12. El clon TMHh-12 mostró buena respuesta a estimulación con Shh-N. Para evaluaron las CI₅₀ de los antagonistas, se sembraron 8000 células TMHh-12 en cada pocillo de placas de 384 pocillos con medio DMEM/F12 al 50 % complementado con FBS al 2 %. Después de 12 horas, la ruta de Hh se activa añadiendo proteína Shh de ratón recombinante (expresada en *E. coli*, 8 µg/ml) o añadiendo agonistas de Smo. Los compuestos de ensayo se añaden a las placas con diferentes concentraciones. Después de 48 horas, se ensayan las actividades de luciferasa de luciérnaga con el sistema de ensayo de luciferasa Bright-Glo™ (Promega, Madison, WI). La CI₅₀ se mide cuando el efecto del compuesto reduce la señal de luminiscencia en un 50 %. La toxicidad de estos compuestos se evalúa en células TM3 usando ensayos CellTiter Glo o mediante la línea celular TM3-Luc (una célula TM3 transfectada de forma estable con un vector de expresión constitutiva de luciferasa).

Diversos compuestos de la invención de los ejemplos y la tabla 1, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, muestran propiedades farmacológicas, por ejemplo, como se indica por los ensayos descritos en este documento. En algunas determinadas realizaciones, los compuestos de la invención tienen valores de CI₅₀ en el intervalo de 1 pM a 10 µM. En algunas determinadas realizaciones, los compuestos de la invención tienen valores de CI₅₀ en el intervalo de 1 pM a 1 nM. En otras realizaciones, los compuestos de la invención tienen valores de CI₅₀ en el intervalo de 1 pM a 10 nM. En otras realizaciones, los compuestos de la invención tienen valores de CI₅₀ en el intervalo de 1 pM a 100 nM. En otras realizaciones, los compuestos de la invención tienen valores de CI₅₀ en el intervalo de 1 pM a 1 µM. En otras realizaciones, los compuestos de la invención tienen valores de CI₅₀ mayores de 10 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la invención tienen valores de CI₅₀ de 1 pM a 1 nM. En otros ejemplos, los compuestos de la invención tienen valores de CI₅₀ de 1 nM a 10 nM. En otros ejemplos, los compuestos de la invención tienen valores de CI₅₀ de 10 nM a 100 nM. En otros ejemplos, los compuestos de la invención tienen valores de CI₅₀ de 100 nM a 1 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la invención tienen valores de CI₅₀ de 1 µM a 10 µM.

Ensayo de psoriasis

Los compuestos de la invención se ensayan para su capacidad de tratar lesiones psoriásicas de la piel de acuerdo con el ensayo descrito en Tas y Avci, Pharmacology and Treatment, Dermatology 2004; 209:126-131.

Determinados resultados del ensayo

A modo de ejemplo solamente, la CI₅₀ para la inhibición de Syk por otros determinados compuestos de la invención se enumeran en la tabla 2 a continuación. El n.º de compuesto corresponde a los compuestos enumerados en la tabla 1.

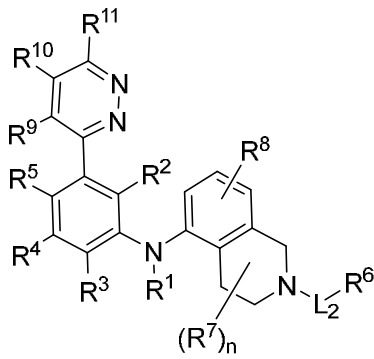
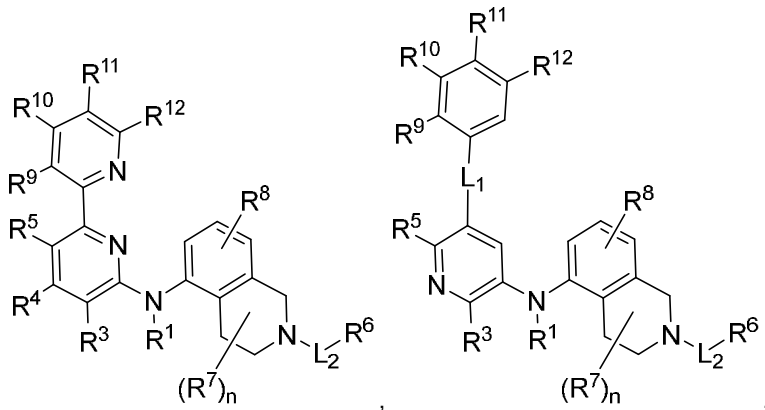
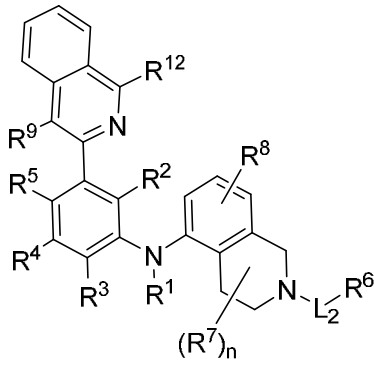
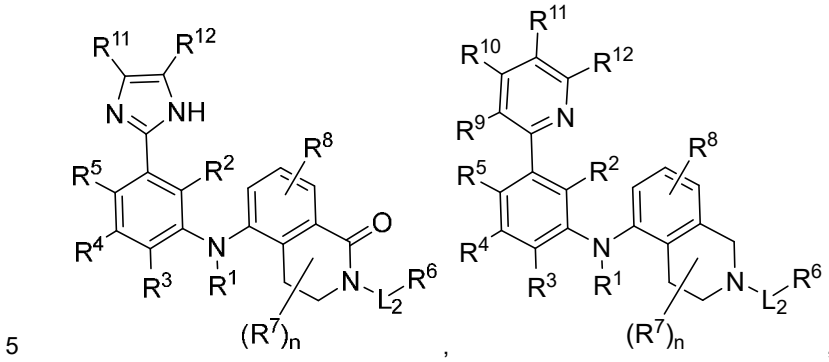
Tabla 2

N.º de compuesto	Inhibición de Hedgehog CI ₅₀ (nM) (Ag1.5 1 nM)
35	2,6
229	0,3
276	9,8

Además, la tabla 1 enumera intervalos de CI₅₀ para cada compuesto de ensayos enzimáticos y celulares para la inhibición de rutas de señalización de hedgehog: * indica un intervalo de 1 pM a 1 nM; ** indica un intervalo de 1 nM a 10 nM; *** indica un intervalo de 10 nM a 100 nM; **** indica un intervalo de 0,1 µM a 1 µM, ***** 1 µM a 10 µM, y ***** indica valores mayores de 10 µM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura seleccionada de:



10

en la que:

L¹ se selecciona de un enlace, -O-, -O(CR¹⁴R¹⁴)_m-, -(CR¹⁴R¹⁴)_mO- y -C(O)NR¹⁶-;

L² se selecciona de un enlace, -(CR¹⁴R¹⁴)_m-, -(CR¹⁴R¹⁵)_m-, -C(O)-, -C(O)(CR¹⁴R¹⁴)_m- y -C(O)(CR¹⁴R¹⁵)_m;

cada L^3 se selecciona independientemente de un enlace, $-(CR^{14}R^{14})_{m-}$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ y $-O(CR^{14}R^{15})_{m-}$;

R^1 es H o alquilo C_1-C_6 ;

R^2 , R^3 y R^4 cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y $L^3NR^{16}R^{17}$;

cada R^5 se selecciona independientemente de H, CN, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 halosustituido, L^3OR^{13} , $C(O)OR^{13}$ y $L^3NR^{16}R^{17}$;

cada R^6 se selecciona independientemente de H, $S(O)R^{13}$, SO_2R^{13} , $SO_2NR^{16}R^{17}$, $L^3NR^{16}R^{17}$, $C(O)OR^{13}$, OR^{13} , $NR^{16}R^{17}$, $C(O)NR^{16}R^{17}$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquilo C_1-C_6 sustituido con 1-4 grupos OH, heteroarilo, heterocicloalquilo, sulfinilo cíclico C_3-C_6 , sulfonilo cíclico C_3-C_6 y arilo, en el que el heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_8 , sulfinilo cíclico C_3-C_6 , sulfonilo cíclico C_3-C_6 y arilo de R^6 están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de halo, CN, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 halosustituido, alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 halosustituido y alquilo C_1-C_6 sustituido con 1-4 grupos -OH;

cada R^7 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_6 , o dos R^7 junto con el carbono al que están unidos forman un grupo C=O;

cada R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_6 ;

cada R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de H, CN, halo, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 halosustituido, alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 halosustituido-, L^3OR^{13} , $L^3NR^{16}R^{17}$, L^3R^{13} , L^3R^{14} , fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6 , halo, CN, $L^3NR^{16}R^{17}$ y OR^{13} , y heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6 , halo, CN, $L^3NR^{16}R^{17}$ y L^3OR^{13} ;

como alternativa R^{10} y R^{11} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6 , halo, CN, $L^3NR^{16}R^{17}$ y L^3OR^{13} , o R^{10} y R^{11} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6 , halo, CN, $L^3NR^{16}R^{17}$ y L^3OR^{13} ;

como alternativa R^{11} y R^{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6 , halo, CN, $L^3NR^{16}R^{17}$ y L^3OR^{13} , o R^{10} y R^{11} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6 , halo, CN, $L^3NR^{16}R^{17}$ y L^3OR^{13} ;

cada R^{13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo C_3-C_8 , alquilo C_1-C_6 sustituido con 1-4 grupos -OH, heteroarilo y arilo, donde el heteroarilo y el arilo de R^{13} están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo C_3-C_8 y alquilo C_1-C_6 sustituido con 1-4 grupos -OH;

cada R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de H, halo, OH, CN, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido con 1-4 grupos -OH, alquilo C_1-C_6 halosustituido, alcoxi C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 halosustituido;

o R^{14} y R^{15} junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_3-C_8 ;

cada R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido con 1-4 grupos -OH;

cada m es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

cada n es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6,

y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, N-óxidos e isómeros de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es H.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que cada R^9 se selecciona independientemente de H, CN, F, Cl, metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, L^3OR^{13} , $L^3NR^{16}R^{17}$, L^3R^{13} , L^3R^{14} , fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de CN, $L^3NR^{16}R^{17}$ y OR^{13} , y piridina, pirimidina, tiazol, furano y tetrazol, en el que la piridina, pirimidina, tiazol, furano y tetrazol están opcionalmente sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6 , $L^3NR^{16}R^{17}$ y L^3OR^{13} .

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que

L^2 es un enlace, y cada R^6 se selecciona independientemente de H, $S(O)R^{13}$, SO_2R^{13} , $SO_2NR^{16}R^{17}$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquilo C_1-C_6 sustituido con 1-4 grupos OH, heteroarilo, heterocicloalquilo, sulfinilo cíclico C_3-C_6 y sulfonilo cíclico C_3-C_6 , en el que el heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo C_3-C_8 , sulfinilo cíclico C_2-C_6 y sulfonilo cíclico C_2-C_6 de R^6 están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6 y alquilo C_1-C_6 sustituido con 1-4 grupos -OH;

o

L^2 es $-(CR^{14}R^{14})_{m-}$, $-(CR^{14}R^{15})_{m-}$, $-C(O)(CR^{14}R^{14})_{m-}$ o $-C(O)(CR^{14}R^{15})_{m-}$, y cada R^6 se selecciona independientemente de $S(O)R^{13}$, SO_2R^{13} , $NR^{16}R^{17}$, OR^{13} , $-C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{16}R^{17}$, haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido con 1-4 grupos OH, heteroarilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo

C₃-C₈, en el que el heteroarilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo C₃-C₈ de R⁶ están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ sustituido con 1-4 grupos -OH,

o

5 L² es -C(O)-, y cada R⁶ se selecciona independientemente de -NR¹⁶R¹⁷, -OR¹³, C(O)OR¹³, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquilo C₁-C₆ sustituido con 1-4 grupos OH y s cicloalquilo C₃-C₈, en el que el cicloalquilo C₃-C₈ de R⁶ está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ sustituido con 1-4 grupos -OH.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que

10 L² es un enlace, y cada R⁶ se selecciona independientemente de H, S(O)R¹³, SO₂R¹³, SO₂NR¹⁶R¹⁷, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con 1-4 grupos OH, ciclopropilo, ciclohexilo, cicloheptilo, N-óxido de piridina, tetrazol, piperidina, dioxolano, tetrahidropirano, sulfínico cíclico C₃-C₆ y sulfonilo cíclico C₃-C₆, en el que el ciclopropilo, ciclohexilo, cicloheptilo, N-óxido de piridina, tetrazol, piperidina, dioxolano, tetrahidropirano, sulfínico cíclico C₂-C₆ y sulfonilo cíclico C₂-C₆ de R⁶ están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ sustituido con 1-4 grupos -OH;

o

20 L² es -(CR¹⁴R¹⁴)_m-, -(CR¹⁴R¹⁵)_m-, -C(O)(CR¹⁴R¹⁴)_m- o -C(O)(CR¹⁴R¹⁵)_m, y cada R⁶ se selecciona independientemente de S(O)R¹³, SO₂R¹³, NR¹⁶R¹⁷, OR¹³, -C(O)OR¹³, C(O)NR¹⁶R¹⁷, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con 1-4 grupos OH, ciclopropilo, ciclohexilo, cicloheptilo, N-óxido de piridina, tetrazol, piperidina, dioxolano, tetrahidropirano, en el que el ciclopropilo, ciclohexilo, cicloheptilo, N-óxido de piridina, tetrazol, piperidina, dioxolano, tetrahidropirano, sulfínico cíclico C₂-C₆ y sulfonilo cíclico C₂-C₆ de R⁶ están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ sustituido con 1-4 grupos -OH,

25 o L² es -C(O)-, y cada R⁶ se selecciona independientemente de -NR¹⁶R¹⁷, -OR¹³, C(O)OR¹³, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquilo C₁-C₆ sustituido con 1-4 grupos OH y ciclopropilo, ciclohexilo, cicloheptilo, en el que el ciclopropilo, ciclohexilo, cicloheptilo de R⁶ está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ sustituido con 1-4 grupos -OH.

30 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que cada R¹³ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆ y heteroarilo, donde el heteroarilo de R¹³ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ sustituido con 1-4 grupos -OH.

35 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que cada R¹³ se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo y pirazol.

40 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que cada R¹⁴ y R¹⁵ se selecciona independientemente de H, F, metilo, etilo, OH y CN.

45 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que cada R¹⁶ y R¹⁷ se selecciona independientemente de H, metilo, etilo y alquilo C₁-C₆ sustituido con 1-4 grupos -OH.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que cada R⁵ se selecciona independientemente de H, Cl, F, CN, metilo, metoxi, -OCF₃, -CH₂OH, -C(O)OH, -CH₂N(CH₃)₂ y -C(O)NHCH₃.

50 11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que cada R⁵ se selecciona independientemente de -Cl o metilo.

55 12. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de
 ácido 3-(5-[[4-cloro-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)propanoico;
 ácido 2-(5-[[4-cloro-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)propanoico;
 2-metanosulfonil-N-{4-metil-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-amina;
 6-5-[(2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)amino]-2-metilfenil]piridin-3-carbonitrilo;
 60 N-[3-(5-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-amina;
 2-metanosulfonil-N-[3-(6-metoxipiridin-2-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-amina;
 2-metanosulfonil-N-[4-metil-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-amina;
 2-metanosulfonil-N-[4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-amina;
 2-metanosulfonil-N-[4-metil-3-(6-metilpiridazin-3-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-amina;
 65 4-{5-cloro-2-[(2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)amino]piridin-4-il}benzonitrilo;

- N-[3-(5-cloropiridin-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-metanosulfonil-N-[3-(5-metoxipiridin-2-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 4-(2-cloro-5-[(2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]piridin-3-il)benzoniitrilo;
 1-(5-[[3-(5-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-metilpropan-2-ol;
- 5 2-(2-fluoro-2-metilpropil)-N-[3-(5-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-metanosulfonil-N-[3-(6-metoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-metanosulfonil-N-[4-metil-3-(piridin-2-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-metanosulfonil-N-[4-metil-3-(6-metilpiridin-2-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-metanosulfonil-N-[4-metil-3-(4-metilpiridin-2-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 10 (2S)-3-(5-[[3-(5-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)propano-1,2-diol;
 6-(2-metil-5-[(2-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]fenil)piridin-3-carbonitrilo;
 N-{3-[(dimetilamino)metil]-5-(5-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil}-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 6-(5-[[2-(2-fluoro-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]amino]-2-metilfenil)piridin-3-carbonitrilo;
- 15 6-(5-[[2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]amino]-2-metilfenil)piridin-3-carbonitrilo;
 2-(2-fluoro-2-metilpropil)-N-[4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-metil-1-(5-[[4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)propan-2-ol;
 2-metanosulfonil-N-[3-(5-metoxipiridin-2-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[3-(5-cloropiridin-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 20 6-(5-[[2-(2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metilfenil]piridazin-3-carbonitrilo);
 (2S)-3-(5-[[4-metil-3-(6-metilpiridazin-3-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)propano-1,2-diol;
 (2S)-3-(5-[[4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)propano-1,2-diol;
 6-(5-[[2-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]amino]-2-metilfenil)piridin-3-carbonitrilo;
- 25 2,2-difluoro-3-(5-[[4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)propan-1-ol;
 2-(2,2-dimetilpropil)-N-[4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[3-(4-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[3-(6-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-(2-metanosulfoniletil)-N-[4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 30 2-(2,2-difluoropropil)-N-[4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[3-(3-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[3-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[3-(isoquinolin-3-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-metanosulfonil-N-[3-(4-metoxipiridin-2-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 35 N-[3-(5-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-2-(2-metanosulfoniletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 4-(5-[[3-(5-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)tiano-1,1-diona;
 4-(5-[[4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)tiano-1,1-diona;
 N-[3-(4,5-dimetilpiridin-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-metanosulfonil-N-[3-(6-metoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 40 6-(5-[[2-(2-metanosulfoniletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]amino]-2-metilfenil)piridin-3-carbonitrilo;
 3-(5-[[4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)tiolano-1,1-diona;
 3-(5-[[3-(5-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)tiolano-1,1-diona;
 N-[4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil]-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[3-(5-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 45 N-[3-(6-(dimetilamino)piridazin-3-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 3-(5-[[3-(6-metoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)tiolano-1,1-diona;
 N-[3-(5-cloropiridin-2-il)-4-metilfenil]-2-(2-metanosulfoniletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-(2-metanosulfoniletil)-N-[3-(6-metoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-(2-metanosulfoniletil)-N-[4-metil-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 50 N-[3-(3-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-2-(2-metanosulfoniletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-[2-(etanosulfoniletil)-N-[4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina];
 2-(2-metanosulfoniletil)-N-[4-metil-3-(piridin-2-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 3-(5-[[4-metil-3-(piridin-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)tiolano-1,1-diona;
 3-(5-[[3-(3-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)tiolano-1,1-diona;
- 55 4-(5-[[3-(3-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)tiano-1,1-diona;
 2-metanosulfonil-N-[3-(5-metoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[3-(6-etoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[5-cloro-6-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2-il]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 60 2-metanosulfonil-N-[5-metil-6-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 3-(5-[[3-(3-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)tietano-1,1-diona;
 3-(5-[[3-(6-metoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)tietano-1,1-diona;
 N-[5-cloro-6-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2-il]-2-(2-metanosulfoniletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 65 (3R)-3-(5-[[4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)tiolano-1,1-diona;
 (3S)-3-(5-[[4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)tiolano-1,1-diona;

- 2-[2-(etanosulfonil)etil]-N-[3-(5-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-[2-(etanosulfonil)etil]-N-[3-(6-metoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-[2-(etanosulfonil)etil]-N-[3-(3-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 3-(5-[[5-metil-6-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2-il]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tietano-1,1-diona;
 5 (3S)-3-(5-[[3-(3-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona;
 (3R)-3-(5-[[3-(3-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona;
 N-[3-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[3-[5-(dimetilamino)piridin-2-il]-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[3-(6-etoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]-2-(2-metanosulfoniletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 10 3-(5-[[3-(6-etoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tietano-1,1-diona;
 3-(5-[[3-(6-etoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona;
 2-[2-(etanosulfonil)etil]-N-[3-(6-etoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[5-cloro-6-(5-fluoropiridin-2-il)piridin-2-il]-2-(2-metanosulfoniletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[5-cloro-6-(5-fluoropiridin-2-il)piridin-2-il]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 15 4-(5-[[3-(6-metoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiano-1,1-diona;
 2-(2-metanosulfoniletil)-N-[5-metil-6-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-(2-metanosulfoniletil)-N-[5-metil-6-(piridin-2-il)piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-metanosulfonil-N-[5-metil-6-(piridin-2-il)piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[3-(isoquinolin-3-il)-4-metilfenil]-2-(2-metanosulfoniletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 20 3-(5-[[3-(isoquinolin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tietano-1,1-diona;
 3-(5-[[5-cloro-6-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2-il]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tietano-1,1-diona;
 3-(5-[[3-(6-metoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tietano-1,1-diona;
 (3R)-3-(5-[[3-(6-metoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona;
 (3S)-3-(5-[[3-(6-metoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona;
 25 3-(5-[[3-(6-etoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona;
 3-(5-[[3-(isoquinolin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona;
 3-(5-[[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tietano-1,1-diona;
 3-(5-[[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona;
 4-(5-[[3-(6-etoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiano-1,1-diona;
 30 3-(5-[[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona;
 (3R)-3-(5-[[3-(6-etoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona;
 (3S)-3-(5-[[3-(6-etoxipiridazin-3-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona;
 (3R)-3-(5-[[3-(3-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona;
 35 \vee
 (3S)-3-(5-[[3-(3-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona.
13. Un compuesto seleccionado de
 4-(5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1-1{4}-tiano-1-ona;
 1-(5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-3-hidroxi-2-
 40 (hidroximetil)-2-metilpropan-1-ona;
 4-(5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiano-1,1-diona;
 N-[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-(1-etilpiperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 45 1-(5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-metanosulfoniletan-
 1-ona;
 (2R)-1-(5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-hidroxiopropan-
 1-ona;
 1-(5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dihidroxiopropan-1-
 50 ona;
 1-(5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-hidroxiopropan-1-
 ona;
 1-[4-(5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)piperidin-1-il]etan-1-
 ona;
 55 4-(5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiano-1-ona;
 5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-sulfonamida;
 1-(5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-3-hidroxi-2,2-
 dimetilpropan-1-ona;
 2-metanosulfonil-N-[3-(5-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 60 N-[4-cloro-3-[6-(dimetilamino)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]fenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-
 amina;
 2-[[5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-sulfonil]amino]etan-1-ol;
 (2R)-3-(5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)propano-1,2-diol;
 1-(5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-metanosulfoniletan-
 65 1-ona;

- (2S)-1-(5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-hidroxiopropan-1-ona;
 N-[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 5 N-[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-(ciclohexilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 1-(5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-hidroxi-etan-1-ona;
 5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-sulfonamida;
 5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-2-óxido-2-(1-oxo-tian-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-
 10 io;
- (2S)-1-(5-[[4-cloro-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dihidroxiopropan-1-ona;
 N-[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-[[4(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 15 N-[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-(oxan-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-cicloheptil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-(pentan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-2-(1-etilpiperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona;
 2-(5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)propano-1,3-diol;
- 20 5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-2-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona;
 N-[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- (2R)-1-(5-[[4-cloro-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dihidroxiopropan-1-ona;
- 25 N-[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-(oxan-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 3-(5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)propano-1,2-diol;
 N-[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-N-(2-hidroxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-
 30 carboxamida;
- 5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida;
 ácido 3-(5-[[4-cloro-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-3-oxopropanoico;
- 35 5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *terc*-butilo;
 N-[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-(3-metanosulfinilpropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 (2S,3S)-4-(5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)butano-1,2,3-triol;
- 40 4-(5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1-oxidopiridin-1-io;
 N-[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 4-[5-[[4-metil-3-[5-(piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il]fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]-tiano-1,1-diona;
 ácido 2-(5-[[4-cloro-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)acético;
- N-[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-[2-(dimetilamino)metil]-2-metilpropil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 45 1-(5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-metilpropan-1-ona;
 1-(5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etan-1-ona;
 N-[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- ácido 2-(5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)propanoico;
 2-metanosulfonil-N-{4-metil-3-[5-(pirimidin-5-il)-1H-imidazol-2-il]fenil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 50 2-metanosulfonil-N-{4-metil-3-[5-(piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il]fenil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[3-(5-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-metanosulfonil-N-[4-metil-3-(7H-purin-8-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- ácido 3-(5-[[4-cloro-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,2-difluoropropanoico;
- 55 ácido 2-(5-[[4-cloro-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-metilpropanoico;
- ácido 2-[[5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]carbonil]-2-etilbutanoico;
- 60 ácido 3-(5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,2-dimetil-3-oxopropanoico;
- ácido 1-[[5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]carbonil]ciclopropano-1-carboxílico;
- ácido 1-[[5-[[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]carbonil]ciclobutano-1-carboxílico;
- 65

- 1-(5-([3-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-metilfenil]amino)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropan-1-ona;
 3-(5-([4-cloro-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol;
- 5 1-(5-([4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-hidroxi-2-(2-hidroxi-1-ona);
 N-[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-((1-metilciclopropil)carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 10 1-([5-([4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)carbonil]ciclopropan-1-ol;
 4-[5-([4-metil-3-[5-(piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il]fenil]amino)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]-tiano-1,1-diona;
 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metil-1-[5-([4-metil-3-[5-(piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il]fenil]amino)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]propan-1-ona;
- 15 ácido (2R)-2-(5-([4-cloro-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)propanoico;
 ácido (2S)-2-(5-([4-cloro-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)propanoico;
 N-[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-(1-metilciclopropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 20 5-([3-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-metilfenil]amino)-2-((2S)-2,3-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona);
 N-[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 25 ácido 2-(5-([4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-oxoacético;
 [1-(5-([4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)ciclopropil]metanol;
 3-(5-([3-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-metilfenil]amino)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol;
- 30 N-[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il-metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 25 N-[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 5-([4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino)-2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona;
- 35 [1-(5-([3-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-metilfenil]amino)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)ciclopropil]metanol;
 4-([3-([2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]amino)-2-metilfenil]benzonitrilo);
 2-metanosulfonil-N-[4-metil-3-[5-(6-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-2-il]fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 40 [1-(5-([4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)ciclopropil]metanol;
 (2S)-3-(5-([4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]amino)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)propano-1,2-diol;
 2-metanosulfonil-N-[4-metil-3-[5-(metilamino)pirimido[5,4-d][1,3]tiazol-2-il]fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 35 N-[4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-((1-metilciclopropil)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[4-cloro-3-(4-fenil-1,3-oxazol-2-il)fenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 40 N-[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-metilfenil]-2-((1-metilciclopropil)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-metanosulfonil-N-[3-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 45 2-metanosulfonil-N-[3-(4-metoxifenil)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-metanosulfonil-N-[3-[5-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 4-2-(5-([2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]amino)-2-metilfenil)-1H-imidazol-5-il]benzonitrilo;
 4-5-([2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]amino)-2-metilfenil]benzonitrilo;
- 50 N-[3-[6-(dimetilamino)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 2-metanosulfonil-N-[3-[5-(6-metoxipiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 55 N-[3-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 50 N-[3-(5-[4-((dimetilamino)metil]fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- N-[3-(5-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-1H-imidazol-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 55 N-(3-[4-((dimetilamino)metil]fenil)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina);
 2-metanosulfonil-N-[4-metil-3-(4-fenilfenil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 60 2-metanosulfonil-N-(3-[6-metoxi-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-4-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- N-[5-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)-6-metilpiridin-3-il]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 4-(5-([2-(2,2-difluoro-3-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]amino)-2-metilfenil]benzonitrilo);
- 60 N-[3-(4-terc-butilfenil)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 1-(4-([5-([2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]amino)-2-metilfenil]fenil)etan-1-ona);
 2-metanosulfonil-N-(4-metil-3-fenilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 65 2-metanosulfonil-N-[4-metil-3-[4-(propan-2-il)fenil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-metanosulfonil-N-[4-metil-3-[4-(1H-pirazol-1-ilmetil]fenil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
- 3-5-([2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]amino)-2-metilfenil]benzonitrilo;

- 2-metanosulfonyl-N-[4-metil-3-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[3-[4-(furan-2-il)fenil]-4-metilfenil]-2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[3-(4-fluorofenil)-4-metilfenil]-2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-metanosulfonyl-N-(4-metil-3-fenoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 5 N-[3-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-4-metilfenil]-2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[4-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)-5-cloropiridin-2-il]-2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 5-[[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-metilfenil]amino]-2-[(1-metilciclopropil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona;
 2-metanosulfonyl-N-[4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 10 5-[5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metilfenil]piridin-2-carbonitrilo;
 N-[3-(benciloxi)-4-metilfenil]-2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 4-{2-fluoro-5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]fenil}benzonitrilo;
 4-{3-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]fenil}benzonitrilo;
 4-{2-cloro-5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]fenil}benzonitrilo;
 15 3-{5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metilfenil}-N-metilbenzamida;
 2-metanosulfonyl-N-[4-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-metanosulfonyl-N-[4-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 4-{5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metilfenil}-N,N-dimetilbenzamida;
 2-(4-{5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metilfenil}fenil)acetoneitrilo;
 20 2-metanosulfonyl-N-[4-metil-3-[3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 4-{5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metilfenil}benzoato de metilo
 4-{5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metilfenil}benzamida;
 2-metanosulfonyl-N-[4-metil-3-[4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 ácido 4-{5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metilfenil}benzoico;
 25 N-(2-hidroxi-etil)-4-{5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metilfenil}benzamida;
 N-(2,3-dihidroxi-propil)-4-{5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metilfenil}benzamida;
 N,N-bis(2-hidroxi-etil)-4-{5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metilfenil}benzamida;
 N-(2-hidroxi-propil)-4-{5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metilfenil}benzamida;
 30 4-{5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metoxifenil}benzonitrilo;
 4-{5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-(trifluorometoxi)fenil}benzonitrilo;
 N-[3-(1H-indol-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-metanosulfonyl-N-[4-metil-3-(1-metil-1H-indol-2-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-(4-cianofenil)-4-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]benzonitrilo;
 35 (4-{5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metilfenil}fenil)metanol;
 3-[[4-{5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metilfenil}fenil]metil]amino}propano-1,2-diol;
 2-[[4-{5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metilfenil}fenil]metil]amino}etan-1-ol;
 5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metil-N-fenilbenzamida;
 40 N-(4-cianofenil)-5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metilbenzamida;
 5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-N-(4-metoxifenil)-2-metilbenzamida;
 5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metil-N-(piridin-2-il)benzamida;
 4-5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metilfenil]-3-metilbenzonitrilo;
 4-5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metilfenoximetil}benzonitrilo;
 45 4-{3-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]fenil}-3-metilbenzonitrilo;
 ácido 2-(4-cianofenil)-4-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]benzoico;
 2-metanosulfonyl-N-[3-(5-metoxipirimidin-2-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 4-[2-(hidroximetil)-5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]fenil]benzonitrilo;
 4-{2-[(dimetilamino)metil]-5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]fenil}benzonitrilo;
 50 2-(4-cianofenil)-4-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-N-metilbenzamida;
 5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metil-N-[4-(trifluorometil)fenil]benzamida;
 N-(4-fluorofenil)-5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metilbenzamida;
 5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metil-N-(4-metilfenil)benzamida;
 5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metil-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]benzamida;
 55 5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metil-N-fenilbenzamida;
 2-metanosulfonyl-N-[3-(5-metoxipirazin-2-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-N,2-dimetil-N-fenilbenzamida;
 N-(2-hidroxi-etil)-5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metil-N-fenilbenzamida;
 N-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-6-metilpiridin-3-il]-2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 60 5-cloro-2-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-N-fenilpiridin-4-carboxamida;
 5-{5-[(2-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metilfenil}pirazin-2-carbonitrilo;
 2-metanosulfonyl-N-[4-metil-3-(piridin-2-iloxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-metanosulfonyl-N-[4-metil-3-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-metanosulfonyl-N-[4-metil-3-(5-metilpirimidin-2-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 65 2-metanosulfonyl-N-[4-metil-3-(4-metilpirimidin-2-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;

- N-[3-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 5-{{2-(2-fluoro-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il}amino}-2-metil-N-fenilbenzamida;
 5-{{2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il}amino}-2-metil-N-fenilbenzamida;
 5-[(2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metil-N-fenilpiridin-3-carboxamida;
 5 3-cloro-6-[(2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-N-fenilpiridin-2-carboxamida;
 2-metanosulfonil-N-[4-metil-3-(quinolin-2-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N,N-dimetil-2-(5-{{4-metil-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil}amino}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)acetamida;
 2-metanosulfonil-N-{4-metil-3-[[piridin-2-iloxi]metil]fenil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 5-[(2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metil-N-[4-(trifluorometil)fenil]benzamida;
 10 2-metanosulfonil-N-[3-(4-metoxipirimidin-2-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-metanosulfonil-N-[3-(5-metoxipirazin-2-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 3-cloro-6-[(2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-N-fenilpiridin-2-carboxamida;
 5-{{2-(2-metanosulfoniletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il}amino}-2-metil-N-fenilbenzamida;
 N-[3-(5-dimetilamino)pirazin-2-il]-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 15 N-[3-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-metanosulfonil-N-[3-(6-metoxipirazin-2-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-(2-metanosulfoniletil)-N-[4-metil-3-(5-metilpirimidin-2-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-(2-metanosulfoniletil)-N-[3-(5-metoxipirazin-2-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 3-(5-{{3-(5-metoxipirazin-2-il)-4-metilfenil}amino}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona;
 20 3-(5-{{4-metil-3-(5-metilpirimidin-2-il)fenil}amino}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona;
 2-(2-metanosulfoniletil)-N-{4-metil-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 3-(5-{{3-(5-etoxipirazin-2-il)-4-metilfenil}amino}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona;
 N-[3-(5-etoxipirazin-2-il)-4-metilfenil]-2-(2-metanosulfoniletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 25 3-(5-{{3-(5-etoxipirazin-2-il)-4-metilfenil}amino}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tietano-1,1-diona;
 N-[3-(5-etoxipirazin-2-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 2-(etanosulfonil)-N-[6-(6-metoxipiridazin-3-il)-5-metilpiridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[6-(6-metoxipiridazin-3-il)-5-metilpiridin-2-il]-2-(propano-2-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[6-(6-etoxipiridazin-3-il)-5-metilpiridin-2-il]-2-(propano-2-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 30 3-(5-{{6-(6-etoxipiridazin-3-il)-5-metilpiridin-2-il}amino}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tietano-1,1-diona;
 2-(etanosulfonil)-N-[6-(5-etoxipirazin-2-il)-5-metilpiridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-[6-(5-etoxipirazin-2-il)-5-metilpiridin-2-il]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 3-(5-{{6-(6-etoxipiridazin-3-il)-5-metilpiridin-2-il}amino}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiolano-1,1-diona;
 4-(5-{{3-(5-etoxipirazin-2-il)-4-metilfenil}amino}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-tiano-1,1-diona;
 N-[6-(5-etoxipirazin-2-il)-5-metilpiridin-2-il]-2-(propano-2-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 35 N-(4-cloro-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil)-2-(1-etilpiperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina;
 N-(3-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-metilfenil)-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 N-(3-(isoquinolin-3-il)-4-metilfenil)-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina;
 4-(5-{{4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil}amino}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)ciclohexan-1-ona;
 4-(5-{{4-cloro-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil}amino}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)ciclohexan-1-ol;
 40 3-{5-[(2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino]-2-metilfenil}-1,7-dimetil-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-2-ona y
 2-{{2-(dimetilamino)etano}sulfonil}-N-[3-(3-fluoropiridin-2-il)-4-metilfenil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina.
- 45 14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es N-[3-(isoquinolin-3-il)-4-metilfenil]-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina.
- 50 15. Composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 55 16. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad seleccionada de una enfermedad proliferativa celular, una enfermedad dermatológica, una enfermedad autoinmunitaria, síndrome del nevo basocelular, carcinoma basocelular, trastornos de hiperproliferación ósea, cáncer de piel no melanocítico, mieloma, linfoma, psoriasis, cáncer, dermatitis, queratosis actínica, cáncer de mama, meduloblastoma, carcinoma escamocelular, carcinosarcoma, carcinoma adenoquístico, carcinoma epidermoide, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de células renales, papiloma y un epidermoidoma.
- 60 17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada de una enfermedad proliferativa celular, una enfermedad dermatológica, una enfermedad autoinmunitaria, síndrome del nevo basocelular, carcinoma basocelular, trastornos de hiperproliferación ósea, cáncer de piel no melanocítico, mieloma, linfoma, psoriasis, cáncer, dermatitis, queratosis actínica, cáncer de mama, meduloblastoma, carcinoma escamocelular, carcinosarcoma, carcinoma adenoquístico, carcinoma epidermoide, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de células renales, papiloma y un epidermoidoma.
- 65