

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 909 885**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01) A61K 31/4725	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) A61K 31/455	(2006.01)
C07D 403/10	(2006.01) A61K 31/496	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01) A61K 31/497	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01) A61K 31/506	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01) A61K 31/4709	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01) A61K 31/536	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01) A61K 31/5377	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2014** **E 17166782 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.01.2022** **EP 3305778**

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

30 Prioridad:

23.05.2013 US 201361826596 P
14.08.2013 US 201361865756 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.05.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

DAVIE, REBECCA LOUISE;
EDWARDS, HANNAH JOY;
EVANS, DAVID MICHAEL;
HODGSON, SIMON TEANBY;
MILLER, IAIN;
NOVAK, ANDREW RICHARD;
SMITH, ALUN JOHN y
STOCKS, MICHAEL JOHN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 909 885 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la calicreína plasmática

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

Antecedentes de la invención

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

- 15 La calicreína plasmática es una serín-proteasa de tipo tripsina que puede liberar cininas a partir de los cininógenos (véase K.D. Bhoola *et al.*, "Kallikrein-Kinin Cascade", Encyclopedia of Respiratory Medicine, p. 483-493, J.W. Bryant *et al.*, "Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters", Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry, 7, p. 234-250, 2009; K. D. Bhoola *et al.*, Pharmacological Rev., 1992, 44, 1; y D. J. Campbell, "Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from the measurement of kinin peptides", Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2000, 33, 665-677). Es un miembro esencial de la cascada de la coagulación sanguínea intrínseca, aunque su papel en esta cascada no implica la liberación de bradicinina ni escisión enzimática. La precalicreína plasmática es codificada por un solo gen y sintetizada en el hígado. Es secretada por los hepatocitos como una precalicreína plasmática inactiva que circula en el plasma como un complejo heterodímero unido a un cininógeno de alto peso molecular que se activa para dar la calicreína plasmática activa. Las cininas son potentes mediadores de la inflamación que actúan a través de los receptores acoplados a proteína G, y se han investigado anteriormente antagonistas de cininas (tales como los antagonistas de bradicinina) como posibles agentes terapéuticos para el tratamiento de varios trastornos (F. Marceau y D. Regoli, Nature Rev., Drug Discovery, 2004, 3, 845 - 852).

- 30 Se cree que la calicreína plasmática desempeña un papel en varios trastornos inflamatorios. El principal inhibidor de la calicreína plasmática es el inhibidor de la C1 esterasa serpina. Los pacientes que presentan una deficiencia genética en el inhibidor de la C1 esterasa padecen angioedema hereditario (HAE) que deriva en la hinchazón intermitente de la cara, las manos, la garganta, el tracto gastrointestinal y los genitales. Las ampollas formadas durante los episodios agudos contienen altos niveles de calicreína plasmática que escinde el cininógeno de alto peso molecular liberando bradicinina, que da lugar a un aumento de la permeabilidad vascular. Se ha demostrado que el tratamiento con un inhibidor de la calicreína plasmática de proteína grande trata la HAE de manera eficaz al impedir la liberación de bradicinina que ocasiona el aumento de la permeabilidad vascular (A. Lehmann "Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery", Expert Opin. Biol. Ther. 8, p. 1187-99).

- 40 El sistema calicreína plasmática-cinina es anormalmente abundante en pacientes con edema macular diabético avanzado. Se ha publicado recientemente que la calicreína plasmática contribuye a la aparición de disfunciones vasculares retinianas en ratas diabéticas (A. Clermont *et al.* "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats", Diabetes, 2011, 60, p. 1590-98). Además, la administración del inhibidor de la calicreína plasmática ASP-440 mejoraba tanto la permeabilidad vascular retiniana como las anomalías del flujo sanguíneo retiniano en ratas diabéticas. Por tanto, un inhibidor de la calicreína plasmática debería tener utilidad como tratamiento para reducir la permeabilidad vascular retiniana asociada con la retinopatía diabética y el edema macular diabético.

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

- Se han descrito anteriormente inhibidores de la calicreína plasmática sintéticos y de molécula pequeña, por ejemplo por Garrett *et al.* ("Peptide aldehyde....", J. Peptide Res. 52, p. 62-71 (1998)), T. Griesbacher *et al.* ("Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats", British Journal of Pharmacology 137, p. 692-700 (2002)), Evans ("Selective dipeptide inhibitors of kallikrein", WO03/076458), Szelke *et al.* ("Kininogenase inhibitors", WO92/04371), D. M. Evans *et al.* (Immunopharmacology, 32, p. 115-116 (1996)), Szelke *et al.* ("Kininogen inhibitors", WO95/07921), Antonsson *et al.* ("New peptides derivatives", WO94/29335), J. Corte *et al.* ("Six membered heterocycles useful as serine protease inhibitors", WO2005/123680), J. Stürzbecher *et al.* (Brazilian J. Med. Biol. Res. 27, p. 1929-34 (1994)), Kettner *et al.* (US 5.187.157), N. Teno *et al.* (Chem. Pharm. Bull. 41, p. 1079-1090 (1993)), W. B. Young *et al.* ("Small molecule inhibitors of plasma kallikrein", Bioorg. Med. Chem. Letts. 16, p. 2034-2036 (2006)), Okada *et al.* ("Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship", Chem. Pharm. Bull. 48, p. 1964-72 (2000)), Steinmetzer *et al.* ("Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use", WO08/049595), Zhang *et al.* ("Discovery of highly potent small molecule kallikrein

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

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

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

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

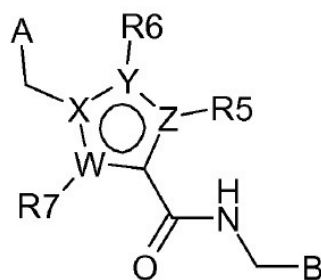
Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de desarrollar nuevos inhibidores de la calicreína plasmática que tengan utilidad para tratar una gran variedad de trastornos, en particular para reducir la permeabilidad vascular retiniana asociada con la retinopatía diabética y el edema macular diabético. Los compuestos preferentes tendrán un buen perfil farmacocinético y, en particular, resultarán adecuados como fármacos de administración oral.

Resumen de la invención

El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención se refiere a una serie de derivados heterocíclicos que son inhibidores de la calicreína plasmática. Estos compuestos presentan una buena selectividad para la calicreína plasmática y son potencialmente útiles en el tratamiento del deterioro de la agudeza visual, la retinopatía diabética, el edema macular, el angioedema hereditario, la diabetes, la pancreatitis, la hemorragia cerebral, la nefropatía, la miocardiopatía, la neuropatía, la enfermedad inflamatoria intestinal, el choque séptico, la hipotensión, el cáncer, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, la coagulación intravascular diseminada, la cirugía de derivación cardiopulmonar y la hemorragia postoperatoria. La invención se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas de los inhibidores, al uso de las composiciones como agentes terapéuticos, y a métodos de tratamiento que usan estas composiciones.

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



Fórmula (I)

en los que

B se selecciona de quinolina opcionalmente sustituida, isoquinolina opcionalmente sustituida, quinoxalina opcionalmente sustituida, cinolina opcionalmente sustituida, ftalazina opcionalmente sustituida, quinazolina opcionalmente sustituida, 1,2,4-benzotriazina opcionalmente sustituida, 1,2,3-benzotriazina opcionalmente sustituida, 1,7-naftiridina opcionalmente sustituida y 1,8-naftiridina opcionalmente sustituida; en donde dichos sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo, alcoxi, OH, F, Cl, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ y NR8R9; o se seleccionan de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina opcionalmente mono-, di- o trisustituido, en donde dichos sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo, alcoxi, OH, F, Cl, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ y NR8R9;

W, X, Y y Z se seleccionan independientemente de C, N, O y S, de manera que el anillo que contiene W, X, Y y Z es un heterociclo aromático de cinco miembros;

R5 se selecciona de alquilo, arilo y CF₃;

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

A se selecciona de arilo y heteroarilo;

R8 y R9 se seleccionan independientemente de H y alquilo;

el alquilo es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 10 átomos de carbono (C₁-C₁₀) o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 10 átomos de carbono (C₃-C₁₀); el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi(C₁-C₆), OH, CN, CF₃, COOR10, CONR10R11, fluoro y NR10R11;

el alcoxi es un hidrocarburo lineal unido a través del O de entre 1 y 6 átomos de carbono (C₁-C₆) o un hidrocarburo ramificado unido a través del O de entre 3 y 6 átomos de carbono (C₃-C₆); el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, CF₃, COOR10, CONR10R11, fluoro y NR10R11;

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

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

el heteroarilo es un anillo aromático mono- o bicclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando es posible, 1, 2 o 3 miembros del anillo seleccionados independientemente de N, NR8, S y O; el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, OCF₃, halo, CN, arilo, morfolinilo, piperidinilo, -(CH₂)₁₋₃-arilo, -COOR10, -CONR10R11, CF₃ y -NR10R11;

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

NR10R11;

R10 y R11 se seleccionados independientemente de H y alquilo;

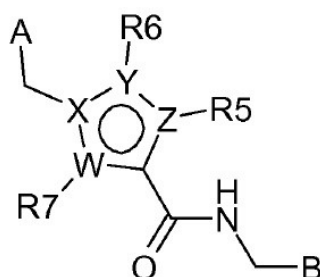
y tautómeros, estereoisómeros (incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escalémicas de los mismos), solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

También se divulga un profármaco de un compuesto de fórmula (I) como se define en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se divulga un N-óxido de un compuesto de fórmula (I) como se define en la present, o un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

En un segundo aspecto, la invención comprende un subconjunto de los compuestos de fórmula I,



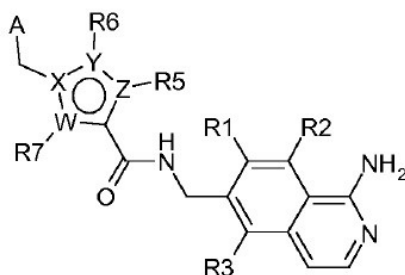
Fórmula (I)

en los que:

A, B, W, X, Y y Z son como se definen en el primer aspecto anterior; heteroarilo es un anillo aromático mono- o bicclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando es posible, 1, 2 o 3 miembros seleccionados independientemente de N, NR8, S y O; el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, arilo, morfolinilo, piperidinilo, $-(CH_2)_{1-3}$ -arilo, heteroarilo^b, $-COOR_{10}$, $-CONR_{10}R_{11}$, CF_3 y $-NR_{10}R_{11}$; alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo^b, R5, R6, R7, R8, R9, R10 y R11 son como se definen en el primer aspecto anterior;

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

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

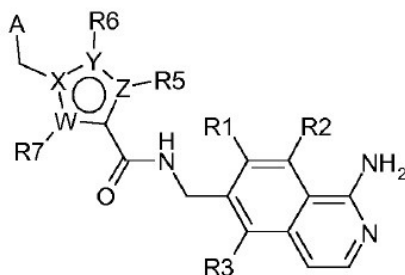


Fórmula (II)

en los que R1, R2 y R3 se seleccionan independientemente de H, alquilo, $COOR_8$, $CONR_8R_9$, OH, alcoxi, NR_8R_9 ,

F y Cl; y en donde A, W, X, Y, Z, R5, R6, R7, alquilo, alcoxi, R8 y R9 son como se definen en el primer o segundo aspecto anteriores; y tautómeros, estereoisómeros (incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escalémicas de los mismos), solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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



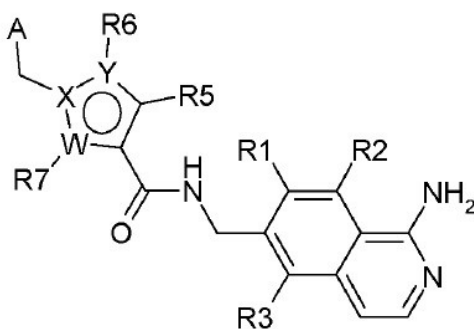
Fórmula (II)

en los que

W, X, Y y Z se seleccionan independientemente de C y N, de manera que el anillo que contiene W, X, Y y Z es un heterociclo de cinco miembros seleccionado de pirrol, pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol y 1,2,4-triazol; R1, R2 y R3 se seleccionan independientemente de H, alquilo, COOR8, CONR8R9, OH, alcoxi, NR8R9, F y Cl;

y en los que A, R5, R6, R7, R8, R9, alquilo, alcoxi, arilo y heteroarilo son como se definen en el primer aspecto anterior; y tautómeros, estereoisómeros (incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escalémicas de los mismos), solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

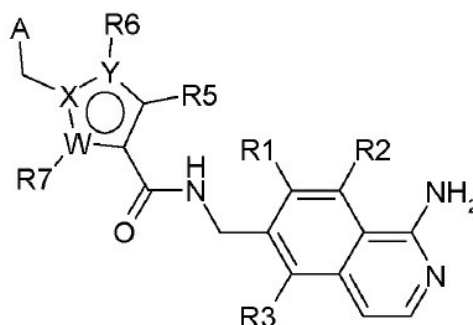
En otro aspecto, la invención comprende un subconjunto de los compuestos de fórmula (I), tal como se define mediante la fórmula (IIa),



Fórmula (IIa)

en los que R1, R2 y R3 se seleccionan independientemente de H, alquilo, COOR8, CONR8R9, OH, alcoxi, NR8R9, F y Cl; y en los que A, W, X, Y, R5, R6, R7, alquilo, alcoxi, R8 y R9 son como se definen en el primer o segundo aspecto anteriores; y tautómeros, estereoisómeros (incluidos enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escalémicas de los mismos), solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto, la invención comprende un subconjunto de los compuestos de fórmula (I), tal como se define mediante la fórmula (IIa),



Fórmula (IIa)

en los que R1, R2 y R3 se seleccionan independientemente de H, alquilo, COOR8, CONR8R9, OH, alcoxi, NR8R9, F y Cl;

W, X e Y se seleccionan independientemente de C, N, O y S, de tal manera que el anillo que contiene W, X e Y es un heterociclo aromático de cinco miembros;

y en los que A, R5, R6, R7, alquilo, alcoxi, R8 y R9 son como se definen en el primer o segundo aspecto anteriores;

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

En otro aspecto, la invención comprende un compuesto de acuerdo con el primer aspecto anterior, en donde B es 1H-pirrólo[2,3-b]piridina opcionalmente sustituida; en donde dichos sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo, alcoxi, OH, F, Cl, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ y NR8R9; y en donde alquilo, alcoxi, R8 y R9 son como se definen en el primer aspecto anterior.

En otro aspecto, la invención comprende un compuesto de acuerdo con el segundo aspecto anterior, en donde B es 1H-pirrólo[2,3-b]piridina opcionalmente sustituida; en donde dichos sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo, alcoxi, OH, F, Cl, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ y NR8R9; en donde dicho anillo de 1H-pirrólo[2,3-b]piridina está enlazado a -CONH-CH₂- a través de su componente de anillo de 6 miembros; y en donde alquilo, alcoxi, R8 y R9 son como se definen en el primer aspecto anterior.

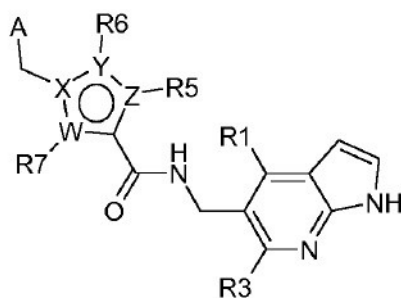
En otro aspecto, la invención comprende un compuesto de acuerdo con el primer o segundo aspecto anteriores, en donde B es 1H-pirrólo[2,3-b]piridina opcionalmente sustituida; en donde dichos sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo, F, Cl y -CN; y en donde alquilo es como se define en el primer aspecto anterior.

En otro aspecto, la invención comprende un compuesto según el primer aspecto anteriormente indicado, en el que B se selecciona de 1H-pirrólo[2,3-b]piridina opcionalmente mono, di o trisustituida, en el que dicho(s) sustituyente(s) opcional(es) está(n) seleccionado(s) de entre alquilo, alcoxi, OH, F, Cl, CN, COOR8, CONR8, CF₃ y NR8R9; y en el que el alquilo, alcoxi, R8 y R9 son como se definen en el primer aspecto anteriormente indicado.

En otro aspecto, la invención comprende un compuesto según el segundo aspecto anteriormente indicado, en el que B se selecciona de 1H-pirrólo[2,3-b]piridina opcionalmente mono, di o trisustituida, en el que dicho(s) sustituyente(s) opcional(es) está(n) seleccionado(s) de entre alquilo, alcoxi, OH, F, Cl, CN, COOR8, CONR8, CF₃ y NR8R9; en el que dicho anillo 1H-pirrólo[2,3-b]piridina está unido a -CONH-CH₂- a través de su componente anillo de 6 miembros; y en el que el alquilo, alcoxi, R8 y R9 son como se definen en el primer aspecto anteriormente indicado.

En otro aspecto, la invención comprende un compuesto según el primer o segundo aspecto anteriormente indicados, en el que B se selecciona de 1H-pirrólo[2,3-b]piridina opcionalmente mono, di o trisustituida; en el que dichos sustituyentes opcionales se seleccionan de entre alquilo, F, Cl y -CN; y en el que el alquilo es como se define en el primer aspecto anteriormente indicado.

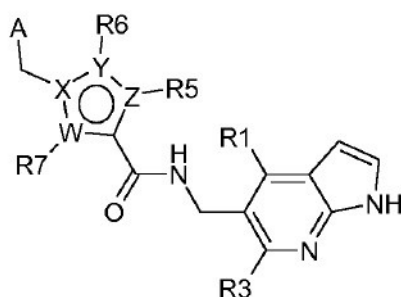
En otro aspecto, la invención comprende un subconjunto de los compuestos de fórmula (I), tal como se define mediante la fórmula (III),



Fórmula (III)

en los que R1 y R3 se seleccionan independientemente de H, alquilo, COOR8, CONR8R9, OH, alcoxi, NR8R9, F y Cl; y en los que A, W, X, Y, Z, R5, R6, R7, alquilo, alcoxi, R8 y R9 son como se definen en el primer aspecto anterior;
y tautómeros, estereoisómeros (incluidos enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escalémicas de los mismos), solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

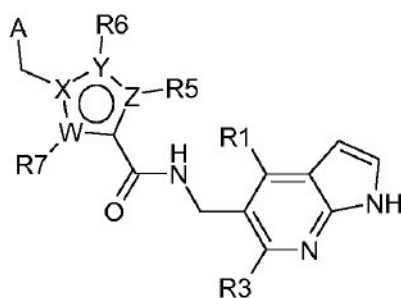


Fórmula (III)

en los que

W, X, Y y Z se seleccionan independientemente de C y N, de tal manera que el anillo que contiene W, X, Y y Z es un heterociclo de cinco miembros seleccionado de pirrol, pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol y 1,2,4-triazol;
R1 y R3 se seleccionan independientemente de H, alquilo, COOR8, CONR8R9, OH, alcoxi, NR8R9, F y Cl;
y en los que A, R5, R6, R7, R8, R9, alquilo, alcoxi, arilo y heteroarilo son como se definen en el primer aspecto anterior;
y tautómeros, estereoisómeros (incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escalémicas de los mismos), solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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



Fórmula (III)

en los que

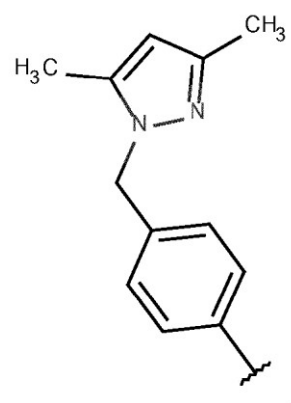
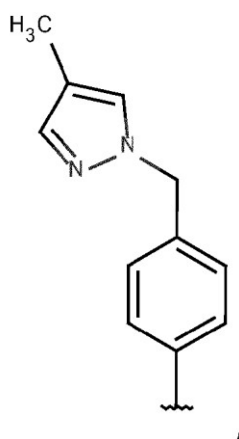
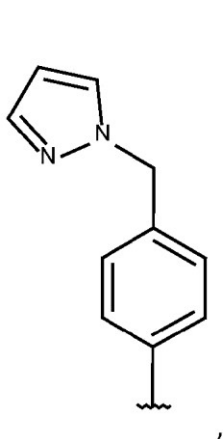
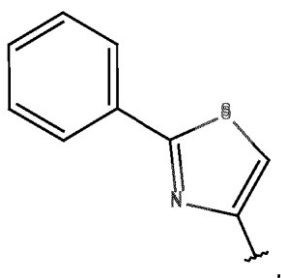
W, X, Y y Z se seleccionan independientemente de C y N, de tal manera que el anillo que contiene W, X, Y y Z es un heterociclo de cinco miembros seleccionado de pirrol, pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol y 1,2,4-triazol; R1 y R3 se seleccionan independientemente de H y alquilo; y en los que A, R5, R6, R7, alquilo, arilo, heteroarilo son como se definen en el primer aspecto anterior; y tautómeros, estereoisómeros (incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escalémicas de los mismos), solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también comprende las siguientes limitaciones, que pueden aplicarse a cualquiera de los aspectos de la invención descritos anteriormente:

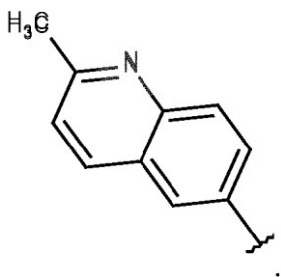
- B es 1H-pirrol[2,3-b]piridina opcionalmente sustituida; en donde dichos sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo, F, Cl y -CN.
- B es 1H-pirrol[2,3-b]piridina opcionalmente sustituida; en donde dichos sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo, F, Cl y -CN; y en donde dicho anillo de indol, indazol o 1H-pirrol[2,3-b]piridina está enlazado a -CONH-CH₂- a través de su componente de anillo de 6 miembros
- B es isoquinolinilo opcionalmente mono, di o trisustituido, en el que dicho(s) sustituyente(s) opcional(es) está(n) seleccionado(s) de entre alquilo, alcoxi, OH, F, Cl, CN, COOR₈, CONR₈R₉, CF₃ y NR₈R₉; en el que R₈ y R₉ están independientemente seleccionados de entre H y alquilo.
- B es isoquinolinilo opcionalmente monosustituido; en el que dicho sustituyente opcional se selecciona de alquilo, alcoxi, OH y NR₈R₉; en el que R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H y alquilo.
- B es 1H-pirrol[2,3-b]piridina opcionalmente sustituida en el que dicho(s) sustituyente(s) opcional(es) está(n) seleccionado(s) de entre alquilo, alcoxi, OH, F, Cl, CN, COOR₈, CONR₈R₉, CF₃ y NR₈R₉ y en el que R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H y alquilo.
- B se selecciona de 1H-pirrol[2,3-b]piridina opcionalmente mono, di o trisustituida; en el que dichos sustituyentes opcionales se seleccionan de entre alquilo, F, Cl y -CN; y en el que dicho anillo 1H-pirrol[2,3-b]piridina está unido a -CONH-CH₂- a través de su componente anillo de 6 miembros.
- Preferentemente, B es isoquinolinilo opcionalmente monosustituido, en el que dicho sustituyente opcional es NR₈R₉; en el que R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H y alquilo.
- Preferentemente, B es isoquinolinilo opcionalmente di o trisustituido, en el que uno de dichos sustituyentes opcionales es NR₈R₉ y los demás de dichos sustituyentes opcionales son alquilo; en el que R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H y alquilo.
- Más preferentemente, B es isoquinolinilo opcionalmente di o trisustituido, en el que uno de dichos sustituyentes opcionales es NR₈R₉ y los demás de dichos sustituyentes opcionales son alquilo; en el que R₈ y R₉ son H.
- Más preferentemente, B es isoquinolinilo opcionalmente monosustituido, en el que dicho sustituyente opcional es NR₈R₉; y en el que R₈ y R₉ son H.
- Más preferentemente, B es isoquinolinilo opcionalmente di o trisustituido, en el que uno de dichos sustituyentes opcionales es NR₈R₉ y el otro uno o dos de dichos sustituyentes opcionales son alquilo; en el que R₈ y R₉ son H.
- R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, alquilo, COOR₈, CONR₈R₉, OH, alcoxi, NR₈R₉, F y Cl.
- Preferentemente, R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, alquilo, Cl y F.
- Preferentemente, R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, alquilo y Cl.
- Más preferentemente, R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de H y alquilo.
- Más preferentemente, R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de H y metilo.
- Más preferentemente R₄ se selecciona de H y Cl.

- W, X, Y y Z se seleccionan independientemente de C, N, O y S, de manera que el anillo que contiene W, X, Y y Z es un heterociclo aromático de cinco miembros.
- 5 • W, X, Y y Z se seleccionan independientemente de C y N, de manera que el anillo que contiene W, X, Y y Z es un heterociclo aromático de cinco miembros.
- W, X, Y y Z se seleccionan independientemente de C y N, de manera que el anillo que contiene W, X, Y y Z se selecciona de pirrol, pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol y 1,2,4-triazol.
- 10 • Preferiblemente, X es N.
- W es C, X e Y son N y Z es C o N.
- 15 • X e Y son N y W y Z son C.
- X, Y y Z son N y W es C.
- X y Z son N y W e Y son C.
- 20 • W es N y X, Y y Z son C.
- X es N y W, Y y Z son C.
- 25 • R5 está ausente o se selecciona de alquilo, CF₃ y arilo.
- R5 está ausente o se selecciona de H, metilo, CF₃ y fenilo.
- 30 • R6 y R7 están ausentes independientemente, o se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo y CF₃.
- R6 y R7 están ausentes independientemente, o se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, n-propilo, fenilo y CF₃.
- 35 • Preferentemente, R5 es H y R6 y R7 son metilo.
- X, Y y Z son N, W es C, y R7 es H.
- 40 • X e Y son N, W y Z son C, y R5 se selecciona de alquilo, arilo y CF₃, y R7 es H.
- X e Y son N, W y Z son C, y R5 se selecciona de metilo, y CF₃ y R7 es H.
- A se selecciona de arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido como se especifica en el primer aspecto anteriormente indicado.
- 45 • A es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, arilo, morfolinilo, piperidinilo, -COOR₁₀, -CONR₁₀R₁₁, CF₃ y -NR₁₀R₁₁; en el que R₁₀ y R₁₁ se seleccionan de entre H y alquilo o R₁₀ y R₁₁ junto con el átomo de nitrógeno al que están fijados forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene carbono que puede estar saturado o insaturado con 1 o 2 dobles enlaces y que puede estar opcionalmente mono o disustituido con sustituyentes seleccionados de entre oxo, alquilo, alcoxi, OH, F y CF₃.
- 50 • A es heteroarilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, arilo, morfolinilo y piperidinilo.
- 55 • Preferentemente, A es heteroarilo sustituido con fenilo.
- Preferentemente, A es heteroarilo sustituido con NR₁₀R₁₁; en el que R₁₀ y R₁₁ se seleccionan de entre H y alquilo o R₁₀ y R₁₁ junto con el átomo de nitrógeno al que están fijados forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene carbono que puede estar saturado o insaturado con 1 o 2 dobles enlaces y que puede estar opcionalmente mono o disustituido con sustituyentes seleccionados de entre oxo, alquilo, alcoxi, OH, F y CF₃.
- 60

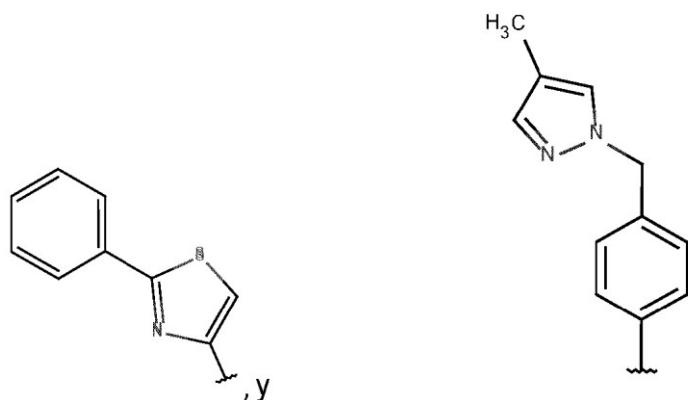
- Preferentemente, A es tiazolilo sustituido por fenilo.
- Preferentemente, A es fenilo sustituido por heteroarilo, $-(CH_2)_{1-3}$ -heteroarilo y $-(CH_2)_{1-3}$ -NR¹⁴R¹⁵.
- Preferentemente, A se selecciona de:



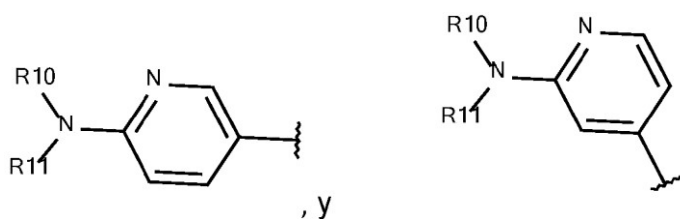
y



- Preferentemente, A se selecciona de:



- Preferentemente, A se selecciona de:



y R10 y R11 son como se definen en el primer aspecto anteriormente indicado.

La presente invención también abarca, pero no se limita a, los compuestos enumerados en los siguientes aspectos.

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

- (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-metil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-isopropil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-hidroximetil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 4-metil-2-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-tiazol-5-carboxílico;
- (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-metoximetil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-difluorometil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(6-etoxi-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(6-propoxi-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(6-etoxi-5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(4-pirazol-1-ilmetil-bencil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[4-(4-ciano-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida;
- 1-[4-(4-Carbamoil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida;

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

- (4,6-dimetil-1H-pirrol-2,3-b)piridina -5-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-

trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 (1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilmetilo)- amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;

5 y solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Aplicaciones terapéuticas

10 Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la presente invención, el alcance de la cual se define en las reivindicaciones adjuntas, son inhibidores potentes y selectivos de la calicreína plasmática. Por lo tanto, son útiles en el tratamiento de patologías para las que la sobreactividad de la calicreína plasmática es un factor causal.

15 Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para usos médicos.

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

20 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para utilizarse en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática.

25 Se divulga un método de tratamiento de una enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

30 En un aspecto, la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática está seleccionada de agudeza visual deteriorada, retinopatía diabética, edema macular diabético, angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, hemorragia cerebral, nefropatía, cardiomiopatía, neuropatía, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, inflamación, choque séptico, hipotensión, cáncer, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, coagulación intravascular diseminada, cirugía de derivación cardiopulmonar y hemorragia postoperatoria.

35 En un aspecto preferente, la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática es la permeabilidad vascular retiniana asociada con la retinopatía diabética y el edema macular diabético.

Terapia de combinación

40 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos. Las terapias de combinación adecuadas incluyen un compuesto de fórmula (I) en combinación con uno o más agentes seleccionados de entre agentes que inhiben el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), la integrina alfa5beta1, los esteroides, otros agentes que inhiben la calicreína plasmática y otros inhibidores de la inflamación. Los ejemplos específicos de agentes terapéuticos que pueden combinarse con los compuestos de la presente invención incluyen los divulgados en el documento EP2281885A y por S. Patel en Retina, 2009, junio; 29(6 supl.):S45-8.

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

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

Definiciones

El término "alquilo" incluye residuos de hidrocarburo saturado incluidos:

- 60
- grupos lineales de hasta 10 átomos de carbono (C₁-C₁₀), o de hasta 6 átomos de carbono (C₁-C₆), o de hasta 4 átomos de carbono (C₁-C₄). Los ejemplos de tales grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, C₁ - metilo, C₂ - etilo, C₃ - propilo y C₄ - n-butilo.
 - grupos ramificados de entre 3 y 10 átomos de carbono (C₃-C₁₀), o de hasta 7 átomos de carbono (C₃-C₇), o de hasta 4 átomos de carbono (C₃-C₄). Los ejemplos de tales grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, C₃ - iso-propilo, C₄ - sec-butilo, C₄ - iso-butilo, C₄ - terc-butilo y C₅ - neo-pentilo,
- 65

cada uno opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente.

El cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico de entre 3 y 7 átomos de carbono; en el que el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre alquilo, alcoxi y NR₁₀R₁₁; en el que R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente de H y alquilo o R₁₀ y R₁₁ junto con el nitrógeno al que están fijados forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros de que puede estar saturado o insaturado con 1 o 2 dobles enlaces y que puede estar opcionalmente mono o disustituido con sustituyentes seleccionados de entre oxo, alquilo, alcoxi, OH, F y CF₃. Los grupos cicloalquilo pueden contener de 3 a 7 átomos de carbono, o de 3 a 6 átomos de carbono, o de 3 a 5 átomos de carbono, o de 3 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término "alcoxi" incluye residuos de hidrocarburo unidos a través del O incluidos:

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

cada uno opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente.

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

El arilo es como se ha definido anteriormente. Por lo general, el arilo estará opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes. Los sustituyentes opcionales se seleccionan de entre los indicados anteriormente. Los ejemplos de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo (cada uno opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente). Preferentemente, el arilo se selecciona de fenilo, fenilo sustituido (sustituido como se ha indicado anteriormente) y naftilo.

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

La expresión "unido a través del N", tal como en "heterocicloalquilo unido a través del N", se refiere a que el grupo heterocicloalquilo está unido al remanente de la molécula a través de un átomo de nitrógeno del anillo.

La expresión "unido a través del O", tal como en "residuo de hidrocarburo unido a través del O", se refiere a que el residuo de hidrocarburo está unido al remanente de la molécula a través de un átomo de oxígeno.

En los grupos tales como -COOR* y -(CH₂)₁₋₃-arilo, "-" indica el punto de fijación del grupo sustituyente al remanente de la molécula.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal fisiológicamente o toxicológicamente tolerable e incluye, cuando resulte apropiado, sales de adición de base farmacéuticamente aceptables y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo (i) cuando un compuesto de la invención contiene uno o más grupos ácidos, por ejemplo grupos carboxi, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables que pueden formarse incluyen sales de sodio, potasio, calcio, magnesio y amonio, o sales con aminas orgánicas, tales como dietilamina, N-metil-glucamina, dietanolamina o aminoácidos (por ejemplo, lisina) y similares; (ii) cuando un compuesto de la invención contiene un grupo básico, tal como un grupo amino, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables que pueden formarse incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, mesilatos, succinatos, oxalatos, fosfatos, esilatos, tosilatos, bencenosulfonatos, naftalendisulfonatos, maleatos, adipatos, fumaratos, hipuratos, canforatos, xinafoatos, p-acetamidobenzoatos, dihidroxibenzoatos, hidroxinaftoatos, ascorbatos, oleatos, bisulfatos y similares.

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

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

"Profármaco" se refiere a un compuesto que puede convertirse *in vivo* mediante medios metabólicos (por ejemplo, mediante hidrólisis, reducción u oxidación) en un compuesto de la invención. Los grupos adecuados para formar profármacos se describen en "The Practice of Medicinal Chemistry", 2ª ed. págs. 561-585 (2003) y en F.J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, 379.

Los compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término "solvato" se utiliza en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando el disolvente es agua.

Donde los compuestos de la invención existen en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas y tautoméricas, incluidas, pero no limitadas a las formas *cis* y *trans*, las formas *E* y *Z*, las formas *R*, *S* y *meso*, las formas cetó y enol. A menos que se indique lo contrario, una referencia a un compuesto particular incluye todas estas formas isoméricas, incluidas las mezclas racémicas y otras mezclas de las mismas. Cuando resulte apropiado, tales isómeros pueden separarse de sus mezclas aplicando o adaptando métodos conocidos (por ejemplo, técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización). Cuando resulte apropiado, tales isómeros pueden prepararse aplicando o adaptando métodos conocidos (por ejemplo, la síntesis asimétrica).

En el contexto de la presente invención, las referencias en el presente documento a "tratamiento" incluyen referencias al tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Métodos generales

Los compuestos de fórmula (I) deben evaluarse para determinar sus propiedades biofarmacéuticas, tales como la solubilidad y la estabilidad en solución (a través del pH), la permeabilidad, etc., con el fin de seleccionar la forma farmacéutica y la vía de administración más apropiadas para el tratamiento de la indicación propuesta. Pueden administrarse en solitario o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán como formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se utiliza en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto o compuestos de la invención que puede conferir a las formulaciones una característica funcional (es decir, de control de la velocidad de liberación del fármaco) y/o no funcional (es decir, diluyente o adyuvante de procesamiento). La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo concreto de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma farmacéutica.

Los compuestos de la invención destinados a uso farmacéutico pueden administrarse como sólido o líquido, tal como un comprimido, una cápsula o una solución. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de los compuestos de la presente invención y los métodos para su preparación resultarán evidentes para los expertos en la materia. Tales composiciones y métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

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

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

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en el tejido subcutáneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen la intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasínovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores con aguja (incluidos inyectores con microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son por lo general soluciones acuosas u oleosas. Cuando la solución es acuosa, que pueden contener excipientes tales como azúcares (incluidos, pero no restringidos a glucosa, manitol, sorbitol, etc.), sales, hidratos de carbono y tampones (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente en forma de solución no acuosa estéril o como una forma seca para utilizarse junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril apirógena.

Las formulaciones parenterales pueden incluir implantes derivados de polímeros degradables tales como

poliésteres (es decir, ácido poliláctico, polilactida, poliláctido-co-glicólido, policaprolactona, polihidroxibutirato), poliortoésteres y polianhídridos. Estas formulaciones pueden administrarse mediante incisión quirúrgica en el tejido subcutáneo, tejido muscular o directamente en órganos específicos.

5 La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede llevarse a cabo fácilmente mediante técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia.

10 La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) utilizados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de codisolventes y/o agentes que mejoran la solubilidad tales como tensioactivos, estructuras micelares y ciclodextrinas.

15 En una forma de realización, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, de manera que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, y/o la administración bucal, lingual o sublingual mediante la cual el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

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

25 Las formulaciones adecuadas para la administración oral también pueden diseñarse para suministrar los compuestos de la invención a modo de liberación inmediata o a modo de velocidad sostenida, en las que el perfil de liberación puede retardarse, hacerse pulsátil, controlarse, sostenerse, o retardarse y sostenerse o modificarse de tal manera que optimice la eficacia terapéutica de dichos compuestos. Los medios para suministrar compuestos a modo de velocidad sostenida son conocidos en la técnica e incluyen polímeros de liberación lenta que pueden formularse con dichos compuestos para controlar su liberación.

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

35 Las formulaciones líquidas (incluidos los sistemas dispersos y de múltiples fases) incluyen emulsiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden presentarse como cargas en cápsulas blandas o duras (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y, por lo general, comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un sobrecito.

40 Los compuestos de la invención también pueden utilizarse en formas farmacéuticas de disolución rápida, de disgregación rápida, tales como los descritos en Liang y Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents, 2001, 11 (6), 981-986.

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

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

55 La dosis total puede administrarse en dosis únicas o divididas y puede, a discreción del médico, quedar fuera del intervalo típico proporcionado en el presente documento. Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio con un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso quede fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.

60 Métodos de síntesis

El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones adjuntas. Cualquiera de los ejemplos siguientes que no entren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas se describe con propósitos de referencia. Los ejemplos de la invención son los ejemplos 11, 13, 15, 18, 26, 34-36, 38-40, 55, 66, 71, 72, 74-78, 80,

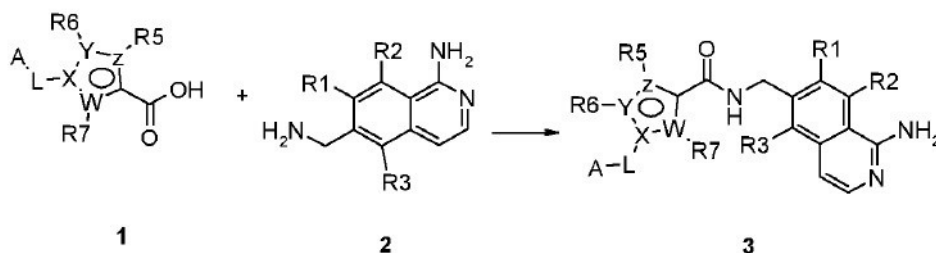
83, 119, 121 y 125.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse según los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, utilizando materiales apropiados, y se ejemplifican adicionalmente mediante los ejemplos específicos proporcionados más adelante en el presente documento. Por otra parte, mediante los procedimientos descritos en el presente documento, un experto en la materia puede preparar fácilmente compuestos adicionales que pertenezcan al alcance de la presente invención reivindicada en el presente documento. Sin embargo, no debe interpretarse que los compuestos ilustrados en los ejemplos forman el único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la materia entenderán fácilmente que pueden utilizarse variaciones conocidas de las condiciones y los procesos de los siguientes procedimientos de preparación para preparar estos compuestos.

Los compuestos de la invención pueden aislarse en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las descritas anteriormente en el presente documento.

Puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos (por ejemplo, hidroxilo, amino, tio o carboxilo) en los productos intermedios utilizados en la preparación de los compuestos de la invención para evitar su participación no deseada en una reacción que da lugar a la formación de los compuestos. Pueden utilizarse grupos protectores convencionales, por ejemplo, los descritos por T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 4ª edición, 2006. Por ejemplo, un grupo protector de amino común adecuado para utilizarse en la presente invención es terc-butoxicarbonilo (Boc), que se elimina fácilmente mediante tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico tal como diclorometano. Como alternativa, el grupo protector de amino puede ser un grupo benciloxicarbonilo (Z) que puede eliminarse mediante hidrogenación con un catalizador de paladio en atmósfera de hidrógeno o un grupo 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc) que puede eliminarse mediante soluciones de aminas orgánicas secundarias tales como dietilamina o piperidina en disolventes orgánicos. Los grupos carboxilo se protegen por lo general en forma de ésteres, tales como metilo, etilo, bencilo o terc-butilo, todos los cuales pueden eliminarse mediante hidrólisis en presencia de bases tales como hidróxido sódico o de litio. Los grupos protectores de bencilo también pueden eliminarse mediante hidrogenación con un catalizador de paladio en atmósfera de hidrógeno, mientras que los grupos terc-butilo también pueden eliminarse mediante ácido trifluoroacético. Como alternativa, un grupo protector de éster tricloroetílico se elimina con zinc en ácido acético. Un grupo protector de hidroxilo común adecuado para utilizarse en la presente invención es un éter metílico, las condiciones de desprotección comprenden reflujo en HBr acuoso al 48% durante 1-24 horas, o agitación con tribromuro de borano en diclorometano durante 1-24 horas. Como alternativa, cuando un grupo hidroxilo está protegido como un éter bencilílico, las condiciones de desprotección comprenden hidrogenación con un catalizador de paladio en atmósfera de hidrógeno.

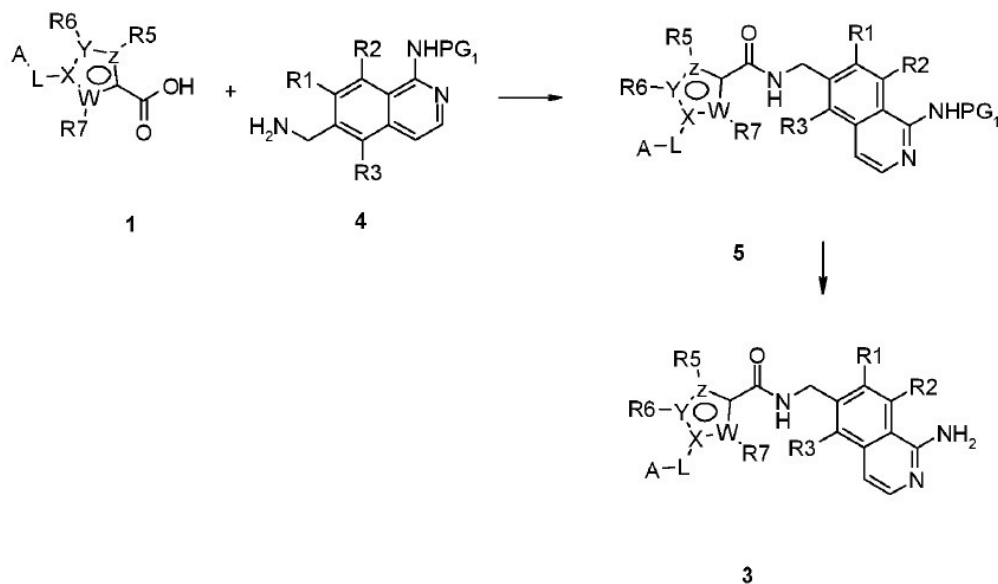
Los compuestos según la fórmula general I pueden prepararse mediante métodos de síntesis convencionales, por ejemplo, pero sin limitarse a, la ruta que se esboza en el Esquema 1. La amina **2** se acopla a un ácido **1** para dar el compuesto **3**. Este acoplamiento se lleva a cabo por lo general utilizando condiciones de acoplamiento convencionales tales como hidroxibenzotriazol y carbodiimida, tal como carbodiimida hidrosoluble, en presencia de una base orgánica. Otros métodos de acoplamiento convencionales incluyen la reacción de ácidos con aminas en presencia de hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilamonio o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-trispirrolidino-fosfonio o hexafluorofosfato de bromo-trispirrolidino-fosfonio en presencia de bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina o N-metilmorfolina. Como alternativa, la formación de amida puede tener lugar a través de un cloruro de ácido en presencia de una base orgánica. Tales cloruros de ácido pueden formarse mediante métodos bien conocidos en la bibliografía, por ejemplo, la reacción del ácido con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo.



Esquema 1

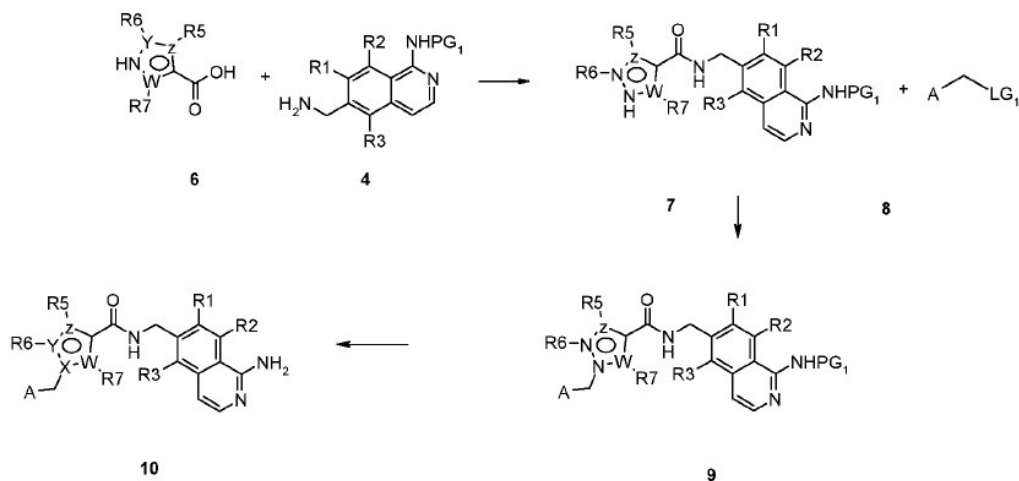
Como alternativa, los compuestos según la fórmula general I pueden prepararse mediante la ruta que se ejemplifica en el Esquema 2. El ácido **1** puede acoplarse a una amina **4** mediante métodos de acoplamiento adecuados como se ha descrito anteriormente para dar el compuesto **5** en el que el segundo grupo amino se

protege con un grupo protector convencional tal como terc-butiloxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Z) o 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc). En una segunda etapa típica el grupo protector se elimina para dar el compuesto **3** utilizando métodos convencionales como se ha descrito anteriormente.



Esquema 2

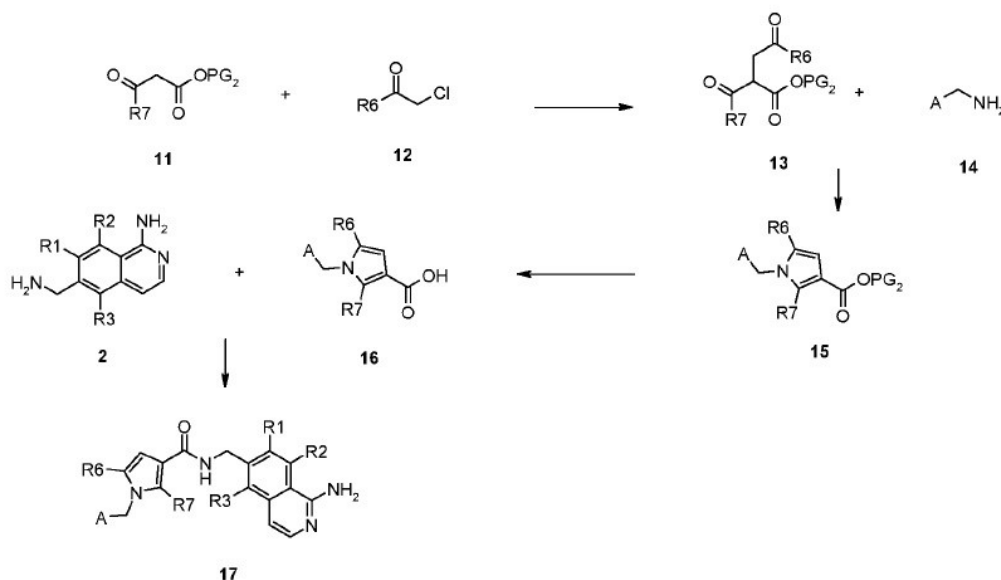
Como alternativa, los compuestos según la fórmula general **I** pueden prepararse mediante la ruta que se esboza en el Esquema 3. El ácido **6** puede acoplarse a una amina **4** mediante métodos de acoplamiento adecuados como se ha descrito anteriormente para dar el compuesto **7** en el que el segundo grupo amino se protege con un grupo protector convencional tal como terc-butiloxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Z) o 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc). En una segunda etapa típica el nitrógeno del anillo heterocíclico se alquila con el compuesto **8** para dar el compuesto **9**. La alquilación puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como carbonato potásico, carbonato de cesio, carbonato sódico o hidruro sódico, en cuyo caso el grupo saliente es un haluro o sulfonato. Como alternativa, la alquilación puede llevarse a cabo utilizando un alcohol en condiciones de Mitsunobu en presencia de trietilfosfina. En una tercera etapa se elimina el grupo protector para dar el compuesto **10** utilizando métodos convencionales como se ha descrito anteriormente.



Esquema 3

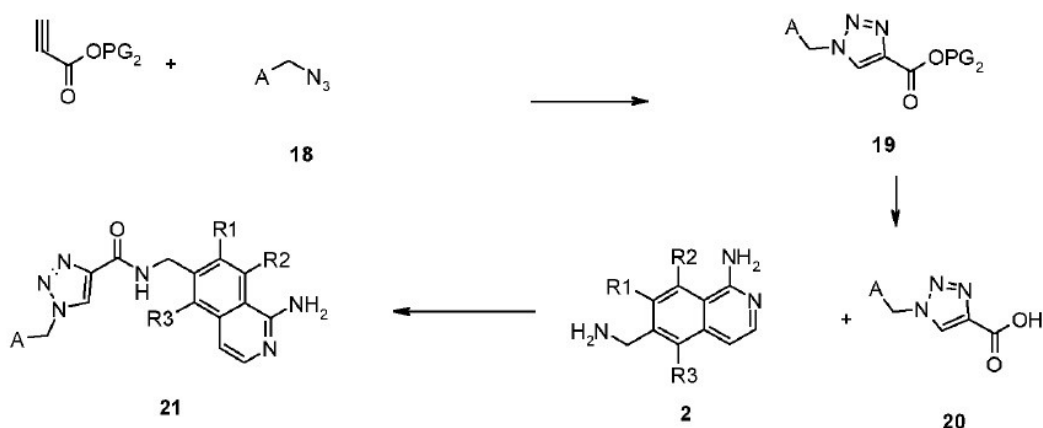
Como alternativa, los compuestos según la fórmula general **I** pueden prepararse mediante la ruta que se

esboza en el Esquema 4. El pirrol **15** puede formarse en dos etapas, la primera de las cuales implica la reacción de la sal sódica de un cetoacetato de alquilo **11** con una clorocetona **12** en presencia de una base tal como carbonato potásico para dar el compuesto **13**, que en una segunda etapa típica se hace reaccionar con la amina **14** en presencia de un ácido tal como, pero no limitado a, derivados de ácido sulfónico, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, para producir el compuesto **15** que en una tercera etapa típica se hidroliza posteriormente al correspondiente ácido **16** utilizando métodos convencionales como se ha descrito anteriormente. En una cuarta etapa típica el ácido **16** puede acoplarse a una amina **2** mediante métodos de acoplamiento adecuados como se ha descrito anteriormente para dar el compuesto **17**. El segundo grupo amino puede protegerse con un grupo protector convencional tal como terc-butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Z) o 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc). Si se utiliza tal protección la etapa final implicará la eliminación del grupo protector mediante métodos convencionales como se ha descrito anteriormente.



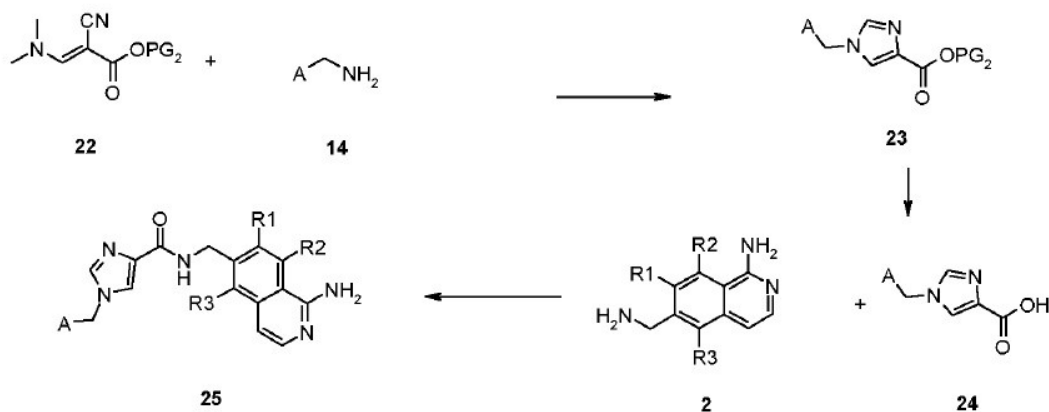
Esquema 4

Como alternativa, los compuestos según la fórmula general **I** pueden prepararse mediante la ruta que se esboza en el Esquema 5. El triazol **19** puede formarse mediante reacción de un propiolato de alquilo con la azida **18** en condiciones de cicloadición de Huisgen de azidas y alquinos empleando un catalizador tal como sales de cobre con derivados de ácido ascórbico. En una segunda etapa típica el éster se hidroliza al correspondiente ácido **20** utilizando métodos convencionales como se ha descrito anteriormente. En una tercera etapa típica el ácido **20** puede acoplarse a una amina **2** mediante métodos de acoplamiento adecuados como se ha descrito anteriormente para dar el compuesto **21**. El segundo grupo amino puede protegerse con un grupo protector convencional tal como terc-butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Z) o 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc). Si se utiliza tal protección la etapa final implicará la eliminación del grupo protector mediante métodos convencionales como se ha descrito anteriormente.



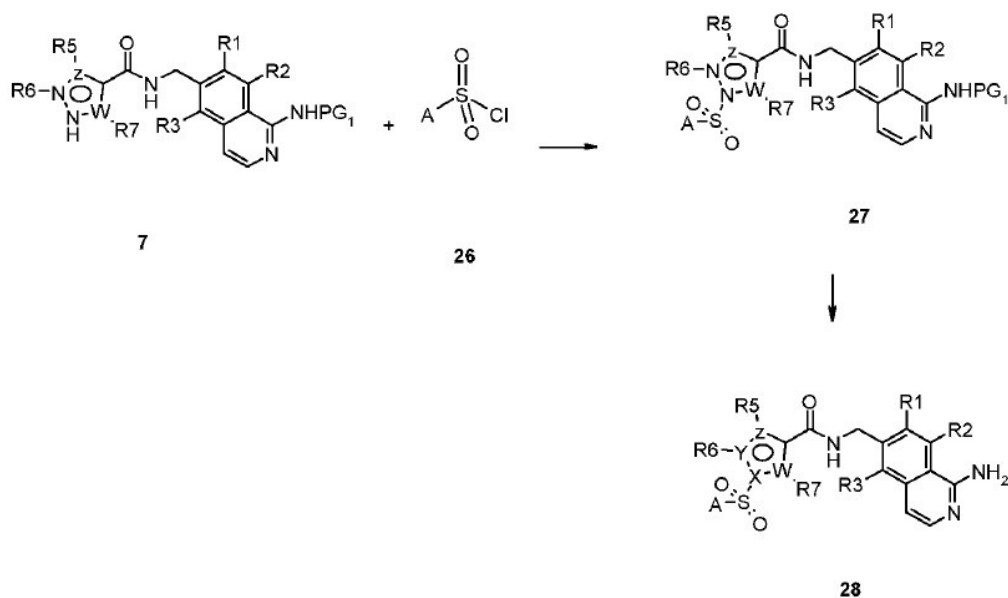
Esquema 5

Como alternativa, los compuestos según la fórmula general I pueden prepararse mediante la ruta que se esboza en el Esquema 6. El imidazol **23** puede formarse mediante reacción del derivado de acrilato **22** con la amina **14** en presencia de bases orgánicas tales como diisopropiletilamina o trietilamina. En una segunda etapa típica el éster se hidroliza al correspondiente ácido **24** utilizando métodos convencionales como se ha descrito anteriormente. En una tercera etapa típica el ácido **24** puede acoplarse a una amina **2** mediante métodos de acoplamiento adecuados como se ha descrito anteriormente para dar el compuesto **25**. El segundo grupo amino puede protegerse con un grupo protector convencional tal como terc-butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Z) o 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc). Si se utiliza tal protección la etapa final implicará la eliminación del grupo protector mediante métodos convencionales como se ha descrito anteriormente.



Esquema 6

Como alternativa, los compuestos según la fórmula general I pueden prepararse mediante la ruta que se esboza en el Esquema 7. En una primera etapa típica el nitrógeno del anillo heterocíclico se derivatiza mediante reacción del compuesto **7** con el cloruro de sulfonilo **26** en presencia de bases orgánicas tales como diisopropiletilamina o trietilamina para dar el compuesto **27**. En una etapa final típica el grupo protector se elimina para dar el compuesto **28** utilizando métodos convencionales como se ha descrito anteriormente.



Esquema 7

Ejemplos

5 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitativos en los que se utilizan las siguientes abreviaturas y definiciones:

10	DCM	Diclorometano
	DMF	N,N-dimetilformamida
	EtOAc	Acetato de etilo
	HATU	Hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V)
	hrs	Horas
15	HOBt	Hidroxibenzotriazol
	LCMS	Cromatografía de líquidos - espectrometría de masas
	Me	Metilo
	MeCN	Acetonitrilo
	MeOH	Metanol
20	min	Minutos
	MS	Espectro de masas
	RMN	Espectro de resonancia magnética nuclear - los espectros de RMN se registraron a una frecuencia de 400 MHz a menos que se indique lo contrario
25	éter pet.	Fracción de éter de petróleo en ebullición a 60°C-80°C
	Ph	Fenilo
	ta	temperatura ambiente
	THF	Tetrahidrofurano
	TFA	Ácido trifluoroacético

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

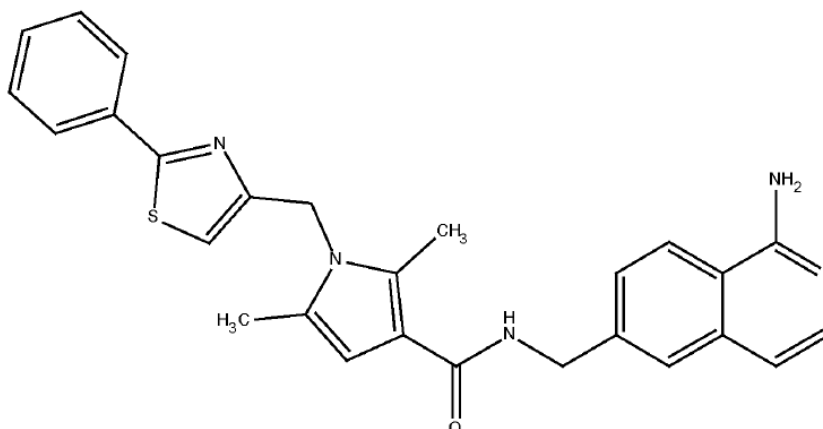
35 Los espectros de ¹H RMN se registraron en un espectrómetro Bruker (400 MHz) con respecto al disolvente de deuterio y a ta.

40 Los iones moleculares se obtuvieron mediante LCMS que se llevó a cabo con una columna Chromolith Speedrod RP-18e, 50 mm x 4,6 mm, con un gradiente lineal del 10% al 90% de HCO₂H al 0,1%/MeCN a HCO₂H al 0,1%/H₂O durante 13 min, caudal 1,5 ml/min, o mediante Agilent, X-Select, ácido, 5%-95% de MeCN/agua durante 4 min. Los datos se recogieron mediante un espectrómetro de masas Thermofinnigan Surveyor MSQ con ionización por electronebulización junto con un sistema Thermofinnigan Surveyor LC.

Los nombres químicos se generaron mediante el software Autonom proporcionado como parte del paquete ISIS/Draw de MDL Information Systems.

45 En los casos en los que los productos se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida, "sílice" se refiere a gel de sílice para cromatografía, 0,035 mm a 0,070 mm (malla 220 a 440) (por ejemplo, gel de sílice 60 de Merck), y una elución en columna acelerada a presión de nitrógeno aplicada de hasta 10 p.s.i. Las purificaciones mediante HPLC preparativa de fase inversa se llevaron a cabo con un sistema de bombeo de gradiente binario Waters 2525 a caudales de, por lo general, 20 ml/min utilizando un detector de matriz de fotodiodos Waters 2996.

50 Todos los disolventes y reactivos comerciales se utilizaron tal como se recibieron.

EJEMPLO 1**(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico****A. Éster etílico del ácido 2-acetil-4-oxo-pentanoico**

Se suspendió sal sódica de etilacetoacetato (17,10 g, 112 mmol) en acetona (500 ml). Se añadieron carbonato potásico (15,54 g, 112 mmol) y yoduro potásico (3,73 g, 22,48 mmol) y la solución resultante se sometió a reflujo. Se añadió por goteo cloroacetona (11,41 g, 124 mmol) durante un período de 5 min. Una vez finalizada la adición la mezcla se calentó a reflujo durante 2 hrs. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y el material sólido se separó por filtración y se lavó con acetona. El filtrado resultante se evaporó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente éter pet. al 75%, EtOAc al 25%, las fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío para dar un aceite amarillo identificado como éster etílico del ácido 2-acetil-4-oxo-pentanoico (10,1 g, 54,2 mmol, rendimiento del 48%).

B. Éster etílico del ácido 1-[2-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

Se disolvió éster etílico del ácido 2-acetil-4-oxo-pentanoico (1,8 g, 9,66 mmol) en tolueno (35 ml), se añadieron 2-fenil-tiazolil-4-metilamina (2,02 g, 10,62 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (183 mg, 0,97 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 hrs, después de lo cual se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ (1x30 ml), agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente éter pet. al 85%, EtOAc al 15%, las fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío para dar un aceite incoloro identificado como éster etílico del ácido 1-[2-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (1,26 g, 3,69 mmol, rendimiento del 38%). [M+H]⁺ = 341.

C. Ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico

Se disolvió éster etílico del ácido 1-[2-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (1,07 g, 3,14 mmol) en etanol (50 ml). Se añadió hidróxido sódico (629 mg, 15,72 mmol) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 3 días, después de lo cual se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se diluyó con agua y se acidificó a pH 1 con HCl 1M y se extrajo con acetato de etilo (3x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a vacío para dar un sólido blanco identificado como ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (980 mg, 3,14 mmol, rendimiento del 100%). [M+H]⁺ = 313.

D. Éster de 2-((E)-2-dimetilamino-vinil)-tereftalonitrilo

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

¹H RMN (CD₃OD) δ: 3,20 (6H, s), 5,34 (1H, d, J = 13,4Hz), 7,21 (1H, dd, J = 8,0Hz, 1,4Hz), 7,9 (1H, d, 13,4Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,94 (1H, d, J = 1,2Hz).

E. 1-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,2-dihidro-isoquinolina-6-carbonitrilo

Se disolvió éster de 2-((E)-2-dimetilamino-vinil)-tereftalonitrilo (1,85 g, 9,38 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-

tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (5 ml) y se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (2,35 g, 14,07 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75°C en atmósfera de nitrógeno. Después de 3 hrs, la mezcla de reacción se enfrió y se añadió éter dietílico/éter pet. (15:85). El sólido amarillo se separó por filtración, se secó a vacío, y se identificó como 1-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,2-dihidro-isoquinolina-6-carbonitrilo (2,65 g, 8,38 mmol, rendimiento del 89%).

[M+H]⁺ = 320.

¹H RMN (CD₃OD) δ: 3,85 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,02 (2H, s), 6,39 (1H, d, J = 7,4Hz), 6,57 (1H, dd, J = 8,4Hz, 2,4Hz), 6,66 (1H, d, J = 2,4Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,24 (1H, d, J = 7,4Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,5Hz, 1,4Hz), 7,93 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 8,5 Hz).

F. 1-amino-isoquinolina-6-carbonitrilo

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

[M+H]⁺ = 170.

¹H RMN (CD₃OD) δ: 7,23 - 7,25 (1H, d, J = 6,9Hz), 7,65 (1H, d, J = 6,8Hz), 8,11 (1H, dd, J = 8,7Hz, 1,6Hz), 8,33 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 8,7Hz).

G. Éster terc-butílico del ácido (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-carbámico

Se disolvió 1-amino-isoquinolina-6-carbonitrilo (200 mg, 1,18 mmol) en metanol (20 ml). Esta solución se enfrió a 0°C. Se añadieron cloruro de níquel (II) hexahidratado (28 mg, 0,12 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (516 g, 2,36 mmol) seguido de borohidruro sódico (313 g, 8,22 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 0°C hasta temperatura ambiente durante 3 días. El MeOH se eliminó por evaporación. El residuo se disolvió en CHCl₃ (70 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (1x30 ml), agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío para dar un aceite amarillo identificado como éster terc-butílico del ácido (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-carbámico (110 mg, 0,4 mmol, rendimiento del 34%).

[M+H]⁺ = 274.

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

Se disolvió éster terc-butílico del ácido (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-carbámico (110 mg, 0,40 mmol) en HCl 4M en dioxano (40 ml). Después de 18 hrs a ta, el disolvente se eliminó a vacío para dar un sólido marrón claro identificado como clorhidrato de 6-aminometil-isoquinolin-1-ilamina (67 mg, 0,39 mmol, rendimiento del 96%).

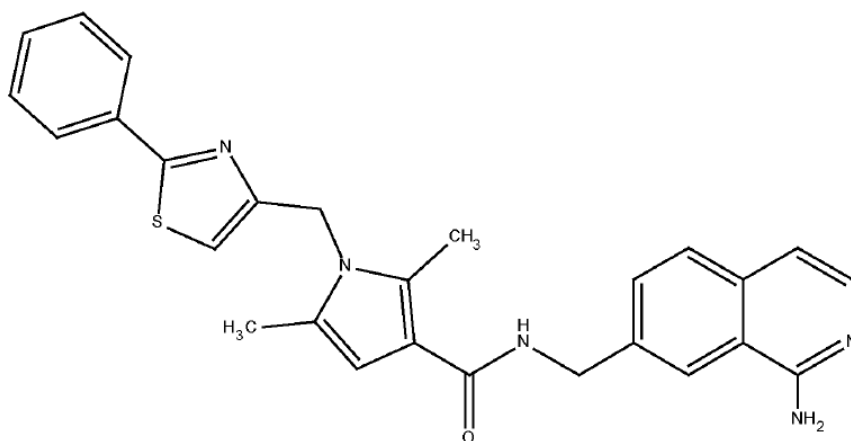
[M+H]⁺ = 174.

I. (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico

Se disolvió ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (87 mg, 0,28 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml). Esta solución se enfrió a 0°C. Se añadió clorhidrato de 6-aminometil-isoquinolin-1-ilamina (48 mg, 0,28 mmol) seguido de HOBt (45 mg, 0,31 mmol) y trietilamina (147 mg, 1,4 mmol). A continuación, se añadió carbodiimida hidrosoluble (75 mg, 0,39 mmol). Después de 18 hrs a una temperatura de 0°C hasta ta, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (200 ml) y se lavó con NaHCO₃ (1x50 ml), agua (1x50 ml), salmuera (1x50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente diclorometano:MeOH:NH₃ (100:10:1), las fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío para dar un sólido blanco identificado como (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (68 mg, 0,14 mmol, rendimiento del 52%).

[M+H]⁺ = 468.

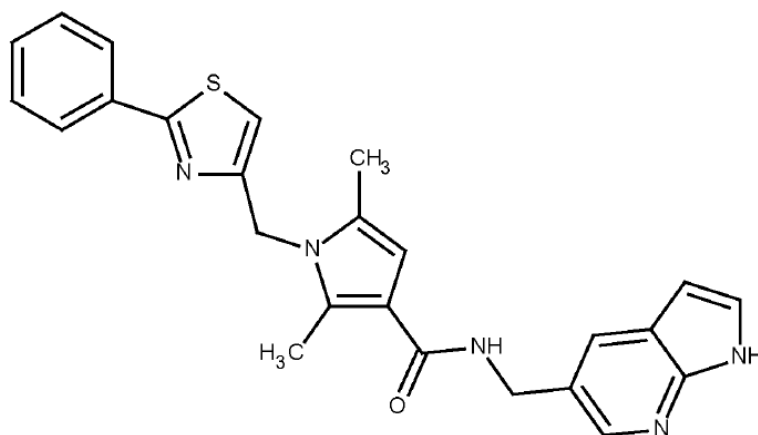
¹H RMN (d₆-DMSO), δ: 2,28 (3H, s), 2,56 (3H, s), 4,52 (2H, d, J = 5,9Hz), 5,18 (2H, s), 6,33 (1H, s), 7,05 (1H, d, J = 6,4Hz), 7,31 (1H, s), 7,48 - 7,52 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 9,9Hz), 7,65 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 6,5Hz), 7,81 - 8,00 (2H, s, br.), 7,89 - 7,91 (2H, m), 8,25 (1H, t, J = 5,9Hz), 8,32 (1H, d, J = 8,6Hz).

EJEMPLO 2**(1-amino-isoquinolin-7-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico****A. (1-amino-isoquinolin-7-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico**

Se disolvió ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (93 mg, 0,30 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml). Esta solución se enfrió a 0°C . Se añadió clorhidrato de 7-aminometil-isoquinolin-1-ilamina (C.A.A. van Boeckel *et al.*, WO 98/47876) (56 mg, 0,33 mmol) seguido de HOBt (48 mg, 0,32 mmol) y trietilamina (211 mg, 2,1 mmol). A continuación, se añadió carbodiimida hidrosoluble (80 mg, 0,42 mmol). Después de 18 hrs a una temperatura de 0°C hasta t.a., la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (200 ml) y se lavó con NaHCO_3 (1x50 ml), agua (1x50 ml), salmuera (1x50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente diclorometano: $\text{MeOH}:\text{NH}_3$ (100:10:1), las fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío para dar un sólido blanco identificado como (1-amino-isoquinolin-7-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (30 mg, 0,06 mmol, rendimiento del 21%).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 468$.

^1H RMN :(d_6 -DMSO), δ : 2,26 (3H, s), 2,57 (3H, s), 4,49 (2H, d, $J = 5,9\text{Hz}$), 5,17 (2H, s), 6,32 (1H, s), 6,85 (2H, s, br), 6,88 (1H, d, $J = 5,9\text{Hz}$), 7,28 (1H, s), 7,46 - 7,52 (3H, m), 7,58 (1H, dd, $J = 8,1, 0,9\text{Hz}$), 7,65 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,73 (1H, d, $J = 5,9\text{Hz}$), 7,89 - 7,92 (2H, m), 8,10 (1H, s, br), 8,17 (1H, t, $J = 5,9\text{Hz}$).

EJEMPLO 3**(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico****A. (1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico**

Se disolvió ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (120 mg, 0,38 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) y DMF (2 ml). Esta solución se enfrió a 0°C . A continuación, se añadieron clorhidrato de 5-aminometil-7-

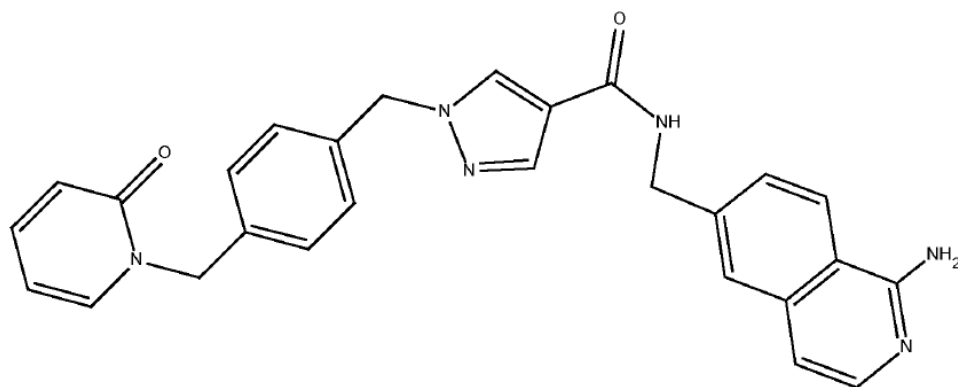
azaindol (57 mg, 0,38 mmol), HOBt (62 mg, 0,41 mmol) y trietilamina (192 mg, 1,92 mmol) y carbodiimida hidrosoluble (104 mg, 0,54 mmol). Después de 18 hrs a una temperatura de 0°C hasta ta, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ (1x30 ml), agua (1x50 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente MeOH al 4%, diclorometano al 96%, las fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío para dar un sólido blanco identificado como (1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (62 mg, 0,14 mmol, rendimiento del 37%).

[M+H]⁺ = 442.

¹H RMN: (d6-DMSO), δ: 2,24 (3H, s), 2,55 (3H, s), 4,43 (2H, d, J= 6,0Hz), 5,15 (2H, s), 6,27 (1H, s), 6,38-6,39 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,41 (1H, t, J= 2,9Hz), 7,46-7,51 (3H, m), 7,83 (1H, d, J= 1,6Hz), 7,85-7,90 (2H, m), 8,09 (1H, t, J= 6,0Hz), 8,17 (1H, d, J= 1,9Hz), 11,51 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 4

(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico



A. 1-(4-hidroximetil-bencil)-1H-piridin-2-ona

Se disolvió alcohol 4-(clorometil)bencilico (5,0 g, 31,93 mmol) en acetona (150 ml), se añadieron 2-hidroxipiridina (3,64 g, 38,3 mmol) y carbonato potásico (13,24 g, 95,78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 hrs, después de lo cual se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se recogió en cloroformo (100 ml). Esta solución se lavó con agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente MeOH al 3%, CHCl₃ al 97%, las fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío para dar un sólido blanco identificado como 1-(4-hidroximetil-bencil)-1H-piridin-2-ona (5,30 g, 24,62 mmol, rendimiento del 77%).

[M+Na]⁺ = 238.

B. 1-(4-bromometil-bencil)-1H-piridin-2-ona

Se disolvió 1-(4-hidroximetil-bencil)-1H-piridin-2-ona (2,30 g, 6,97 mmol) en diclorometano (250 ml). A esta solución se le añadió tribromuro de fósforo (5,78 g, 21,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 hrs y se diluyó con CHCl₃ (250 ml). El filtrado se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (1x30 ml), agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío para dar un sólido blanco que se identificó como 1-(4-bromometil-bencil)-1H-piridin-2-ona (2,90 g, 10,43 mmol, rendimiento del 98%).

[M+H]⁺ = 278.

C. Éster etílico del ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disolvió 1-(4-bromometil-bencil)-1H-piridin-2-ona (2,80 g, 10,07 mmol) en DMF (50 ml), se añadieron 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,69 g, 12,08 mmol) y carbonato de cesio (9,84 g, 30,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 hrs, después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml). Esta solución se lavó con agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente MeOH al 3%, CHCl₃ al 97%, las fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío para dar un sólido espumoso blanco identificado como éster etílico del ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (3,20 g, 9,49 mmol, rendimiento del 94%).

[M+H]⁺ = 338.

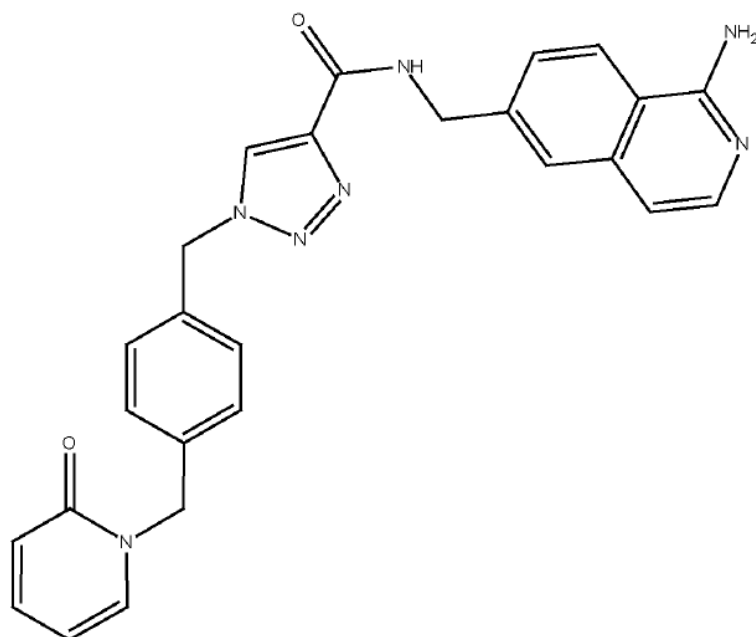
D. Ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disolvió éster etílico del ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (3,20 g, 9,49 mmol) en THF (50 ml) y se añadió agua (5 ml), hidróxido de litio (1,13 g, 47,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 48 hrs, después de lo cual el disolvente se concentró a vacío y el residuo se recogió en CHCl₃ (150 ml), se extrajo la capa acuosa y se acidificó con HCl 1M a pH 2 y se extrajo con CHCl₃ (3x50 ml), los extractos combinados se lavaron con agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a vacío, el residuo se trituró con EtOAc y éter pet. para dar un sólido blanco identificado como ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (3,20 g, 6,14 mmol, rendimiento del 65%).

E. (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disolvió ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (80 mg, 0,26 mmol) en CH₂Cl₂ (2,5 ml). Se añadió HATU (108 mg, 0,28 mmol) seguido de 6-(aminometil)isoquinolin-1-amina (49 mg, 0,28 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (67 mg, 0,52 mmol). Después de 18 hrs a ta, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (400 ml), se lavó con NH₄Cl (1x30 ml), agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío, lo que dio un aceite amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente diclorometano:MeOH:NH₃ (100:10:1). Las fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío para dar un sólido blanco identificado como (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (22 mg, 0,046 mmol, rendimiento del 18%).

¹H RMN: (d₆-DMSO), δ: 4,55 (2H, d, J = 6,0Hz), 5,08 (2H, s), 5,33 (2H, s), 6,23 (1H, td, J = 1,4, 6,7Hz), 6,40 (1H, dd, J = 1,3, 9,5Hz), 6,94 (1H, d, J = 6,1Hz), 7,10-7,32 (5H, m), 7,38-7,47 (2H, m), 7,59 (1H, s, br), 7,71-7,81 (2H, m), 7,92 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,28 (1H, s), 8,72 (1H, t, J = 5,9Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 5**(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico****A. 1-(4-azidometil-bencil)-1H-piridin-2-ona**

Se disolvieron 1-(4-hidroximetil-bencil)-1H-piridin-2-ona (570 mg, 2,65 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (806 mg, 5,30 mmol) en DMF (20 ml). Se añadió azida de difenilfosforilo (1,09 g, 3,97 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 hrs, después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml). Esta

solución se lavó con agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente MeOH al 3%, CHCl_3 al 97%, las fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío para dar un sólido espumoso blanco identificado como 1-(4-azidometil-bencil)-1H-piridin-2-ona (430 mg, 1,79 mmol, rendimiento del 68%).

[M+Na]⁺ = 361.

B. Éster etílico del ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

Se disolvieron 1-(4-azidometil-bencil)-1H-piridin-2-ona (340 mg, 1,41 mmol), propiolato de etilo (139 mg, 1,41 mmol), ascorbato sódico forma L(+) (280 mg, 1,41 mmol) y sulfato de cobre (II) pentahidratado (71 mg, 0,28 mmol) en terc-butanol (20 ml) y agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 hrs, después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (100 ml). Esta solución se lavó con agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo y éter pet. para dar un sólido blanco identificado como éster etílico del ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (430 mg, 1,27 mmol, rendimiento del 90%).

[M+H]⁺ = 486.

C. Ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

Se disolvió éster etílico del ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (110 mg, 0,32 mmol) en THF (50 ml) y se añadió agua (5 ml), hidróxido de litio (39 mg, 1,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 hrs, después de lo cual el disolvente se concentró a vacío y se recogió el residuo en EtOAc (50 ml), la capa acuosa se separó, se acidificó con HCl 1M a pH 2 y se extrajo con CHCl_3 (3x50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente MeOH al 3%, CHCl_3 al 97%, las fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío para dar un aceite incoloro identificado como ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (140 mg, 0,45 mmol, rendimiento del 49%).

D. (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

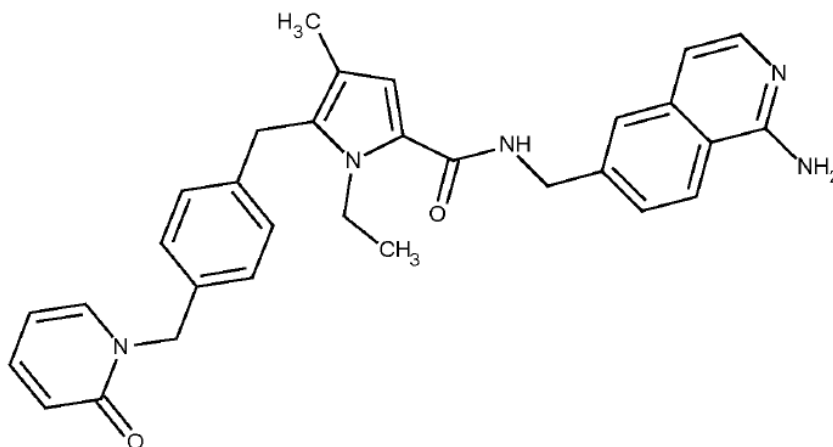
Se disolvió ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (100 mg, 0,26 mmol) en CH_2Cl_2 (3,5 ml). Se añadieron HATU (147 mg, 0,39 mmol) y 6-(aminometil)isoquinolin-1-amina (61,4 mg, 0,35 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (67 mg, 0,52 mmol). Después de 1 hr a ta, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (400 ml), se lavó con NH_4Cl (1x30 ml), agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío, lo que dio un aceite amarillo. La trituración con metanol/éter dietílico (3:7, 10 ml) dio un sólido amarillo identificado como (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (107 mg, 0,22 mmol, rendimiento del 85%).

[M+H]⁺ = 466.

¹H RMN: (d6-DMSO), δ : 4,61 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,08 (2H, s), 5,63 (2H, s), 6,22 (1H, td, J = 1,4, 6,7 Hz), 6,34-6,48 (1H, m), 7,12 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,41 (1H, ddd, J = 2,1, 6,6, 8,9 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 1,5, 8,7 Hz), 7,67 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,72 (1H, s); 7,74-7,81 (1H, m), 8,42 (3H, d, J = 8,7 Hz), 8,67 (1H, s), 9,26 (1H, t, J = 6,2 Hz).

EJEMPLO 6

(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-etil-4-metil-5-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-2-carboxílico



A. 1-etil-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

A una solución incolora de 4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0,5 g, 3,26 mmol) en DMF (5 ml) a 0°C se le añadió hidruro sódico (0,137 g, 3,43 mmol) (en ebullición). Después de agitar durante 30 min, se añadió a la suspensión yoduro de etilo (0,317 ml, 3,92 mmol). La suspensión espesa blanca resultante se agitó a TA durante el fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se añadió EtOAc (50 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (4 x 10 ml) y salmuera saturada (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un aceite amarillo claro (0,6456 g) que se secó adicionalmente para proporcionar 1-etil-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0,5657 g, 3,06 mmol, rendimiento del 94%).

[M+H]⁺ = 182.

B. 5-(4-(clorometil)benzoil)-1-etil-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

El cloruro de zinc (II) (3,35 g, 24,61 mmol) se pesó en un matraz de 100 ml y se secó a vacío a 120°C durante 2 hrs para eliminar el agua. Se sometió el matraz a atmósfera de nitrógeno y se añadió una solución de cloruro de 4-(clorometil)benzoil (4,0 g, 21,16 mmol) en dicloroetano anhidro (25 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió por goteo una solución de 1-etil-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (2,23 g, 12,30 mmol) en dicloroetano anhidro (8 ml). Después de 10 min, se retiró el baño de hielo y la reacción se dejó en agitación a 40°C durante 1 h y 30 min. La mezcla se dejó calentar de nuevo durante 30 min, a continuación, se vertió en agua helada (200 ml) y se extrajo con DCM (3 x 125 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), HCl 1M (100 ml) y salmuera (100 ml), a continuación, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía (sílice) eluyendo con un gradiente del 0% al 15% de EtOAc/isohehexanos, manteniéndolo al 0% y 10% de EtOAc para proporcionar el producto deseado 5-(4-(clorometil)benzoil)-1-etil-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (2,12 g, 6,16 mmol, rendimiento del 50,1%) como un sólido amarillo claro y el isómero no deseado 3-(4-(clorometil)benzoil)-1-etil-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (1,00 g, 2,097 mmol, rendimiento del 17,04%) como un sólido gomoso, contaminado con ácido 4-clorometilbenzoico.

[M+H]⁺ = 334/336.

C. 5-((4-(clorometil)fenil)(hidroxi)metil)-1-etil-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Se trató una solución de 5-(4-(clorometil)benzoil)-1-etil-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (2,26 g, 6,77 mmol) en THF anhidro (20 ml) y MeOH anhidro (3 ml) con borohidruro sódico (0,512 g, 13,54 mmol) en porciones (se añadió un baño de hielo después de 5 min para controlar la exotermia) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La HPLC (XSelect, 4 min) indicó una conversión > 95% al compuesto deseado. Se añadieron otros 100 mg de borohidruro sódico y la mezcla se agitó durante otros 30 min. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl (120 ml) y se agitó durante 5 min. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar 5-((4-(clorometil)fenil)(hidroxi)metil)-1-etil-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (2,30 g, 6,84 mmol) como una espuma oleosa transparente.

[M-H₂O+H]⁺ = 318/320.

D. 5-(4-(clorometil)bencil)-1-etil-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Se enfrió en un baño de hielo una solución de 5-((4-(clorometil)fenil)(hidroxi)metil)-1-etil-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (2,16 g, 6,43 mmol) en DCM anhidro (22 ml) y se trató con ácido 2,2,2-trifluoroacético (9,85 ml, 129 mmol), a continuación, trietilsilano (1,233 ml, 7,72 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla se vertió cuidadosamente en solución acuosa saturada de NaHCO₃ (250 ml, enfriada en un baño de hielo) y la mezcla bifásica se agitó durante 15 min antes de la extracción con DCM (3 x 75 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía (sílice) eluyendo con un gradiente del 0% al 10% de EtOAc/isohehexanos para proporcionar 5-(4-(clorometil)bencil)-1-etil-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (1,46 g, 4,34 mmol, rendimiento del 64,4%) como un aceite gomoso transparente.

[M+H]⁺ = 320/322.

E. 1-etil-4-metil-5-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Se disolvieron 5-(4-(clorometil)bencil)-1-etil-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (715 mg, 2,236 mmol) y piridin-2(1H)-ona (425 mg, 4,47 mmol) en MeCN anhidro (8 ml) y se añadió carbonato potásico (618 mg, 4,47 mmol). La mezcla se agitó a 67°C (temperatura del baño DrySyn) durante la noche. La mezcla se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). El pH se ajustó a ~ 7 con HCl 1M y se recogió la capa orgánica. La fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional (2 x 30 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron

(MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (sílice) eluyendo con un gradiente del 10% al 90% de EtOAc/isohehexanos, manteniéndolo a ~ 65% para eluir el producto. Las fracciones que contenían el producto se combinaron para proporcionar 1-etil-4-metil-5-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (715 mg, 1,851 mmol, rendimiento del 83%) como una goma de color amarillo claro

después de secarse durante la noche a vacío.

[M+H]⁺ = 379.

F. Ácido 1-etil-4-metil-5-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirrol-2-carboxílico

Se trató una solución de 1-etil-4-metil-5-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (621 mg, 1,641 mmol) en THF (11 ml), MeOH (7 ml) y agua (10 ml) con hidróxido de litio (295 mg, 12,31 mmol) y la mezcla se calentó a 65°C con agitación durante la noche. La mayoría de los disolventes se eliminaron a vacío. La mezcla turbia resultante se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml) que contenía NaOH 1M (1 ml). La capa orgánica se desechó y la capa acuosa se acidificó a ~ pH 6 con HCl 1M, lo que formó un precipitado. Este se dejó reposar durante 20 min antes de la filtración, lavándolo con agua (10 ml). El sólido se secó a vacío en presencia de CaCl₂ durante 3 hrs para proporcionar ácido 1-etil-4-metil-5-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirrol-2-carboxílico (543 mg, 1,534 mmol, rendimiento del 93%).

[M+H]⁺ = 351.

G. (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-etil-4-metil-5-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-2-carboxílico

Se cargó un vial de centelleo con ácido 1-etil-4-metil-5-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirrol-2-carboxílico (75 mg, 0,214 mmol), 6-(aminometil)isoquinolin-1-amina (40,8 mg, 0,235 mmol), HATU (90 mg, 0,235 mmol) y DCM (3,5 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (74,6 µl, 0,428 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante un fin de semana.

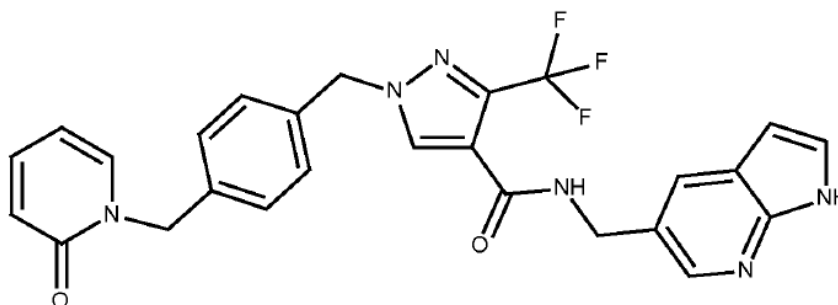
La mezcla se diluyó con DCM (que contenía trazas de MeOH por razones de solubilidad) (3 ml) y solución acuosa saturada de NH₄Cl (4 ml) y se agitó, a continuación, se dejó reposar hasta que se separaron las capas. La mezcla se hizo pasar por una columna de separación de fases (15 ml), se recogió la capa orgánica y, a continuación, se concentró a vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía (sílice) eluyendo con un gradiente del 0,5% al 6,5% de MeOH (NH₃ al 1%)/DCM, para proporcionar (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-etil-4-metil-5-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-2-carboxílico (97 mg, 0,188 mmol, rendimiento del 88%) como una espuma blanca.

¹H RMN (d6-DMSO), δ: 0,94 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,00 (3H, s), 3,93 (2H, s), 4,15 (2H, q, J = 6,9Hz), 4,49 (2H, d, J = 6,0Hz), 5,04 (2H, s), 6,21 (1H, td, J = 6,7,1,4Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,1Hz), 6,70-6,74 (3H, m), 6,84 (1H, d, J = 5,6Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,33-7,44 (2H, m), 7,51 (1H, s), 7,68-7,81 (2H, m), 8,12 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,48 (1H, t, J = 6,1Hz).

[M+H]⁺ = 506.

EJEMPLO 7

(1H-pirrol-2-carboxilato de etilo)-amida del ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico



A. Éster etílico del ácido 1-(4-clorometil-bencil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se hinchó trifenilfosfina soportada en polímero (3,0 mmol/g, 3 equiv., 1,0 g) en THF/diclorometano (1:1, 100 ml). Se añadieron, en atmósfera de nitrógeno, 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,0 g, 4,80 mmol) y alcohol 4-(clorometil)bencílico (903 mg, 5,76 mmol), seguido de una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (1,46 g, 7,21 mmol) en THF/diclorometano (1:1, 10 ml) durante un período de 30 min. La mezcla de reacción se agitó

a ta durante 18 hrs, la mezcla se filtró y la resina se lavó con 3 ciclos de diclorometano/metanol (15 ml). Los filtrados combinados se evaporaron a vacío. Se identificaron dos productos principales que se separaron mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente EtOAc al 20%, éter pet. al 80%, las fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío para dar unos sólidos blancos identificados como éster etílico del ácido 1-(4-clorometil-bencil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (450 mg, 1,3 mmol, rendimiento del 27%) y éster etílico del ácido 1-(4-clorometil-bencil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,12 g, 3,23 mmol, rendimiento del 67%).

$[M+H]^+ = 347$.

B. Éster etílico del ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disolvió éster etílico del ácido 1-(4-clorometil-bencil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (980 mg, 2,84 mmol) en acetona (50 ml). Se añadieron 2-hidroxipiridina (323 mg, 3,39 mmol) y carbonato potásico (1,17 g, 8,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 hrs, después de lo cual se eliminó el disolvente a vacío y se recogió el residuo en EtOAc (100 ml). Esta solución se lavó con agua (1x30 ml) y salmuera (1x30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente MeOH al 3%, CHCl_3 al 97%, las fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío para dar un aceite incoloro identificado como éster etílico del ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,10 g, 2,71 mmol, rendimiento del 96%).

$[M+H]^+ = 406$.

C. Ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disolvió éster etílico del ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,10 g, 2,71 mmol) en THF (50 ml) y agua (5 ml), y se añadió hidróxido de litio (325 mg, 13,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 hrs, después de lo cual el disolvente se concentró a vacío y se recogió el residuo en EtOAc (50 ml), se extrajo la capa acuosa y se acidificó con HCl 1M a pH 2 y se extrajo con CHCl_3 (3x50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (1x30 ml) y salmuera (1x30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a vacío para dar un sólido blanco identificado como ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (980 mg, 2,60 mmol, rendimiento del 96%).

$[M+H]^+ = 379$.

D. (1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico

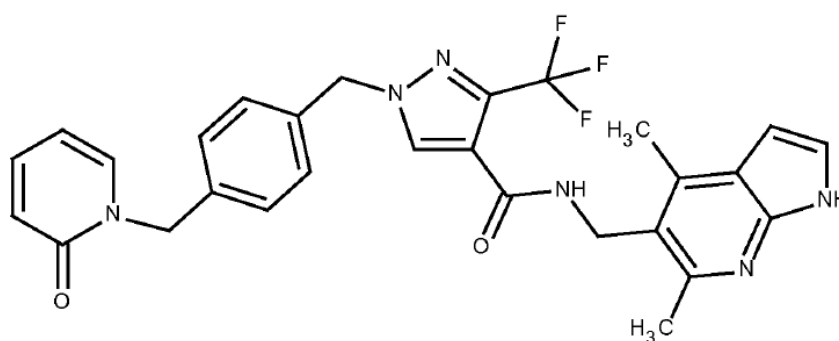
Se disolvió ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (80 mg, 0,21 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) y DMF (2,5 ml). Esta solución se enfrió a 0°C. Se añadió clorhidrato de 5-aminometil-7-azaindol (37 mg, 0,25 mmol) seguido de HOBt (32 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (64 mg, 0,64 mmol). A continuación, se añadió carbodiimida hidrosoluble (49 mg, 0,25 mmol). Después de 18 hrs a una temperatura de 0°C hasta ta, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (200 ml), NaHCO_3 (1x30 ml), agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente MeOH al 8%, CHCl_3 al 92%, las fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío. El residuo se liofilizó a partir de agua/acetonitrilo para dar un sólido blanco identificado como (1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (55 mg, 0,11 mmol, rendimiento del 51%).

$[M+H]^+ = 507$.

^1H RMN: (d_6 -DMSO), δ : 4,45 (2H, d, $J = 5,7\text{Hz}$), 5,07 (2H, s), 5,39 (2H, s), 6,20 (1H, q, $J = 7,6\text{Hz}$), 6,38-6,41 (2H, m), 7,28 (4H, s), 7,41-7,46 (2H, m), 7,76 (1H, q, $J = 6,8\text{Hz}$), 7,85 (1H, d, $J = 1,7\text{Hz}$), 8,17 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 8,41 (1H, s), 8,75-8,77 (1H, m), 11,59 (1H, s).

EJEMPLO 8

(4,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico



A. 1-terc-butil-4,6-dimetil-1H-pirrol-2,3-b]piridina-3-carbonitrilo

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

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

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

B. 5-bromo-1-terc-butil-4,6-dimetil-1H-pirrol-2,3-b]piridina-3-carbonitrilo

Una solución de 1-terc-butil-4,6-dimetil-1H-pirrol-2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (2,820 g, 12,4 mmol) en diclorometano (50 ml) en atmósfera de N_2 se enfrió hasta al menos -5°C (hielo/ NaCl , 3:1). A continuación, se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (1,774 g, 6,203 mmol) y la reacción se agitó a -5°C o menos. Después de agitación a -5°C se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína adicional (88 mg, 0,31 mmol) y se siguió agitando a -5°C durante otras 3 hrs. La mezcla de reacción se inactivó con Na_2SO_3 (ac.) antes de calentar la reacción a ta. Se añadió NaOH 1M y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x10 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x10 ml) y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice eluyendo con éter pet./acetato de etilo 95:5. Se concentraron las fracciones que contenían el producto y el residuo se recrystalizó en acetato de etilo/éter pet. para dar un sólido blanco identificado como 5-bromo-1-terc-butil-4,6-dimetil-1H-pirrol-2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (3,19 g, 10,42 mmol, rendimiento del 84%).

$[M+H]^+ = 305,7$.

^1H RMN: (CDCl_3), δ : 1,81 (9H, s), 2,78 (3H, s), 2,82 (3H, s), 7,78 (1H, s).

C. 5-bromo-4,6-dimetil-1H-pirrol-2,3-b]piridina-3-carbonitrilo

Se añadió, en porciones, 5-bromo-1-(terc-butil)-4,6-dimetil-1H-pirrol-2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (2,1 g, 6,87 mmol) a una suspensión en agitación de tricloruro de aluminio (2,75 g, 20,6 mmol) en clorobenceno (160 ml). Después de la adición, la mezcla se calentó a 100°C durante la noche, lo que formó una solución gomosa negra. Después de 24 hrs, se dejó enfriar la reacción y, a continuación, se vertió en agua (300 ml) y diclorometano (300 ml). La mezcla se trató cuidadosamente con HCl concentrado (135 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min y, a continuación, se filtró, lavándola con agua y diclorometano. El sólido resultante se secó a vacío en presencia de CaCl_2 durante un fin de semana para dar un sólido gris claro identificado como 5-bromo-4,6-dimetil-1H-pirrol-2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (1,56 mg, 6,16 mmol, rendimiento del 90%).

D. 5-bromo-4,6-dimetil-1H-pirrol-2,3-b]piridina

Se calentó a reflujo, durante la noche, una suspensión de 5-bromo-4,6-dimetil-1H-pirrol-2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (1,56 g, 6,16 mmol) en ácido clorhídrico concentrado, 37% (235 ml). Se añadió HCl concentrado adicional (100 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante otras 20 hrs. La mezcla se enfrió y se vertió en agua helada (1 l) y se neutralizó con NaOH 2N hasta pH 9, lo que formó un precipitado. Este se filtró, se lavó con agua y, a continuación, se secó a vacío en presencia de CaCl_2 para dar un sólido gris identificado como 5-bromo-4,6-dimetil-1H-pirrol-2,3-b]piridina (1,3 g, 5,72 mmol, rendimiento del 92%).

$[M+H]^+ = 225,1$.

^1H RMN: (CDCl_3), δ : 2,66 (3H, s), 2,82 (3H, s), 6,49 (1H, dd, $J = 3,5, 2,1$ Hz), 7,29 (1H, dd, $J = 3,4, 2,7$ Hz), 11,14 (1H, br.s).

E. 4,6-dimetil-1H-pirrol-2,3-b]piridina-5-carbonitrilo

Se disolvió 5-bromo-4,6-dimetil-1H-pirrol-2,3-b]piridina (1,3 g, 5,72 mmol) en N,N -dimetilacetamida (20 ml). La solución se desgasificó con N_2 antes de la adición de polvo de zinc (45 mg, 0,693 mmol), acetato de zinc (127 mg, 0,693 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (128 mg, 0,23 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (339 mg, 2,888 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (106 mg, 0,116 mmol). La reacción se calentó a 120°C durante 48 hrs. Después de enfriar a ta, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH_4OH 2M y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se filtró. Después de la concentración a vacío el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice eluyendo con 9:1, 8:2, 7:3, 1:1. (éter pet./acetato de etilo). Las fracciones se recogieron y se concentraron a vacío. El sólido amarillo se trituró en éter dietílico para dar un sólido blanco identificado como 4,6-dimetil-1H-pirrol-2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (660 mg, 3,83 mmol, rendimiento del 67%).

$[M+H]^+ = 172,1$.

$^1\text{H RMN}$: (CDCl_3), δ : 2,76 (3H, s), 2,86 (3H, s), 6,59 (1H, dd, $J = 3,5, 2,0$ Hz), 7,36 (1H, dd, $J = 3,5, 2,4$ Hz), 10,86 (1H, br.s).

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

Se disolvió 4,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (610 mg, 3,56 mmol) en metanol (75 ml). Esta solución se enfrió a 0°C . Se añadieron cloruro de níquel (II) hexahidratado (85 mg, 0,36 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,56 g, 7,13 mmol), seguido de borohidruro sódico (943 mg, 24,94 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 0°C hasta temperatura ambiente durante 18 hrs. El MeOH se eliminó por evaporación. El residuo se disolvió en CHCl_3 (70 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (1x30 ml), agua (1x30 ml) y salmuera (1x30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío para dar un aceite amarillo. Se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, (sílice), eluyente éter pet. al 40%, EtOAc al 60%, para dar un sólido blanco identificado como éster terc-butílico del ácido (4,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-carbámico (710 mg, 2,56 mmol, rendimiento del 72%).

$[M+H]^+ = 276,1$.

$^1\text{H RMN}$: (CDCl_3), 1,49 (9H, s), 2,61 (3H, s), 2,71 (3H, s), 4,46 (1H, br.s), 4,51 (2H, d, $J = 4,4$ Hz), 6,50 (1H, dd, $J = 3,5, 2,0$ Hz), 7,25 (1H, dd, $J = 3,4, 2,5$ Hz), 9,64 (1H, br.s).

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

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

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

$^1\text{H RMN}$: (d_6 -DMSO), 2,53 (3H, s), 2,60 (3H, s), 3,94 (2H, s), 4,76 (2H, br.s), 6,43 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,28 (1H, dd, $J = 3,2, 1,9$ Hz), 11,32 (1H, br.s).

30 H. (4,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico

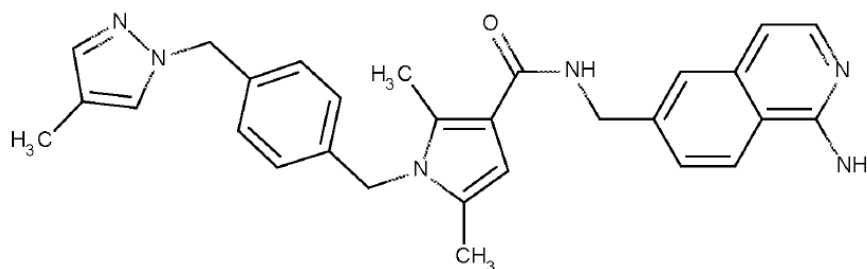
Se disolvió ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (80 mg, 0,21 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) y DMF (2,5 ml). Esta solución se enfrió a 0°C . Se añadió clorhidrato de C-(4,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-metilamina (44 mg, 0,25 mmol) seguido de HOBt (32 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (64 mg, 0,64 mmol). A continuación, se añadió carbodiimida hidrosoluble (49 mg, 0,25 mmol). Después de 18 hrs a una temperatura de 0°C hasta ta, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (200 ml) y se lavó con NaHCO_3 (1x30 ml), agua (1x30 ml) y salmuera (1x30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente MeOH al 8%, CHCl_3 al 92%, las fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío. El residuo se liofilizó a partir de agua/acetonitrilo para dar un sólido blanco identificado como (4,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (55 mg, 0,11 mmol, rendimiento del 51%).

$[M+H]^+ = 535$.

$^1\text{H RMN}$: (d_6 -DMSO), δ : 4,69 (2H, d, $J = 5,8$ Hz), 5,07 (2H, s), 5,40 (2H, s), 6,21-6,24 (1H, m), 6,39 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,00 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 7,26-7,30 (5H, m), 7,39-7,44 (2H, m), 7,77 (1H, q, $J = 6,6$ Hz), 8,14 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,89 (1H, t, $J = 5,8$ Hz), 13,11 (1H, s).

EJEMPLO 9

50 (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-3-carboxílico



A. [4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-fenil]-metanol

Se disolvió alcohol 4-(clorometil)bencílico (5,47 g, 34,9 mmol) en acetona (50 ml), se añadieron 4-metil-pirazol (2,86 g, 34,9 mmol) y carbonato potásico (5,07 g, 36,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 hrs y a 60°C durante 30 hrs, después de lo cual se eliminó el disolvente a vacío y se recogió el residuo en EtOAc (100 ml). Esta solución se lavó con agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), gradiente de eluyente del 10% al 80% de EtOAc en isohexano, las fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío para dar un sólido blanco identificado como [4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-fenil]-metanol (3,94 g, 18,90 mmol, rendimiento del 54%).

[M+H]⁺ = 203.

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

Se disolvió [4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-fenil]-metanol (2,03 g, 10,04 mmol) y trietilamina (1,13 g, 11,54 mmol) en diclorometano (40 ml). A esta solución se le añadió por goteo cloruro de metanosulfonilo (1,26 g, 11,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 hrs y se diluyó con CHCl₃ (250 ml). El filtrado se lavó con solución saturada de NH₄Cl (1x30 ml), agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), gradiente de eluyente del 0% al 60% de EtOAc en isohexano, las fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío para dar un sólido blanco identificado como 1-(4-clorometil-bencil)-4-metil-1H-pirazol (1,49 g, 6,62 mmol, rendimiento del 60%).

[M+H]⁺ = 221, 223.

C: Éster metílico del ácido 2,5-dimetil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-3-carboxílico

Una solución de 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (0,382 g, 2,492 mmol) en DMF anhidra (8 ml) se enfrió en un baño de hielo, a continuación, se trató secuencialmente en porciones con hidruro sódico (0,071 g, 2,95 mmol), a continuación 1-(4-(clorometil)bencil)-4-metil-1H-pirazol (0,50 g, 2,266 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a ~5°C durante 1 hora. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante otros 45 min. Se añadió hidruro sódico adicional (~0,5 eq) y la mezcla se dejó en agitación durante la noche. La reacción se interrumpió con agua (40 ml) y se intentó extraer en DCM (3 x 40 ml), pero la presencia de DMF provocó la emulsión. Las capas de DCM combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se añadió salmuera (40 ml) a la capa acuosa inicial y esta se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con agua (3 x 20 ml), salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄), y se concentraron con el residuo del extracto de DCM (4 mbar a 55°C) para eliminar el DMF residual. El compuesto se purificó mediante cromatografía (sílice) eluyendo con un gradiente del 0% al 70% de EtOAc/isohexanos para proporcionar éster metílico del ácido 2,5-dimetil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-3-carboxílico (602 mg, 1,748 mmol, rendimiento del 77%) como un aceite amarillo claro que cristalizó lentamente después de reposar.

[M+H]⁺ = 338.

D: Ácido 2,5-dimetil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-3-carboxílico

Se trató una solución de 2,5-dimetil-1-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (459 mg, 1,360 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml), metanol (5 ml) y agua (7 ml) con hidróxido de litio (163 mg, 6,80 mmol) y la mezcla se calentó a 65°C con agitación durante 48 hrs hasta su finalización. La mayoría de los disolventes se eliminaron a vacío. La mezcla turbia resultante se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml) que contenía NaOH 1M (2 ml). La capa orgánica se desechó y la capa acuosa se acidificó a ~pH 3 con HCl 1M (se volvió turbia). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar ácido 2,5-dimetil-1-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirrol-3-carboxílico (448 mg, 1,358 mmol, rendimiento del 90%) como un sólido amarillo claro.

[M+H]⁺ = 324.

E: (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-3-carboxílico

Se cargó un vial de centelleo con ácido 2,5-dimetil-1-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirrol-3-carboxílico (93 mg, 0,289 mmol), 6-(aminometil)isoquinolin-1-amina (80 mg, 0,462 mmol), HATU (121 mg, 0,318 mmol) y DMF al 25%/DCM (3,5 ml). A continuación, se añadió N,N-diisopropiletilamina (101 µl, 0,577 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (10 ml) para formar una solución. Esta se hizo pasar por una columna de cromatografía de intercambio catiónico fuerte (3 g), lavando con MeOH, eluyendo con NH₃ al 1%/MeOH. El material bruto se purificó mediante cromatografía (sílice) eluyendo con un gradiente del 0% al 8% de MeOH/DCM (NH₃ al 1%) para proporcionar (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-3-carboxílico (66 mg, 0,134 mmol, rendimiento del 46,3%) como un polvo amarillo claro.

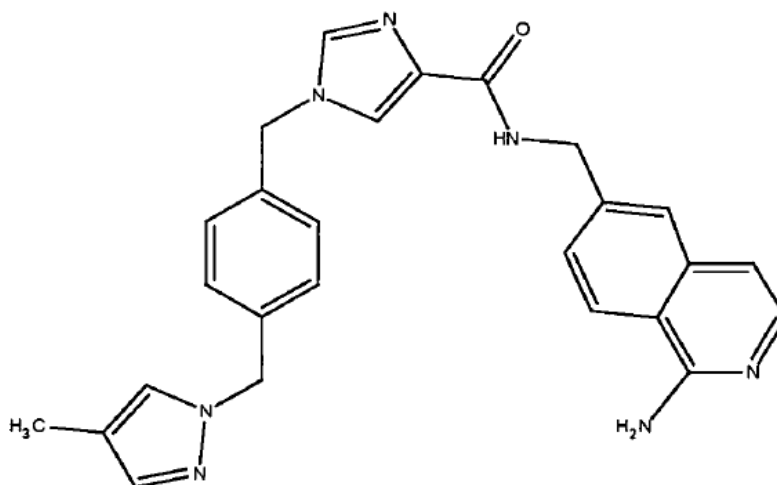
[M+H]⁺ = 479.

¹H RMN: (d6-DMSO), 6: 1,99 (3H, d, J = 0,7Hz), 2,07 (3H, s), 2,37 (3H, s), 4,50 (2H, d, J = 6,0Hz), 5,07 (2H, s), 5,20

(2H, s), 6,37 (1H, d, J = 1,1Hz), 6,70 (2H, s), 6,83-6,92 (3H, m), 7,16 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,22 (1H, s), 7,39 (1H, dd, J = 1,7, 8,6Hz), 7,52 (2H, s, br), 7,76 (1H, d, J = 5,8Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,21 (1H, t, J = 6,1Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 10

(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-imidazol-4-carboxílico



A. Éster etílico del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-imidazol-4-carboxílico

Se disolvió 1-(4-clorometil-bencil)-4-metil-1H-pirazol (986 mg, 4,47 mmol) en DMF (28 ml), se añadieron 1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (626 mg, 4,47 mmol) y carbonato potásico (1,42 g, 10,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 días, después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml). Esta solución se lavó con agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), gradiente de eluyente del 50% al 100% de EtOAc en isohexano; eluyeron 2 productos, el primero a ~ 90% de EtOAc/isohexano, eluyendo el segundo a EtOAc al 100%. Las fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío.

El primer producto eluido se aisló como un sólido blanco identificado como éster etílico del ácido 3-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3H-imidazol-4-carboxílico (675 mg, 2,06 mmol, rendimiento del 46%).
[M+H]⁺ = 325.

El segundo producto eluido se aisló como una goma transparente identificada como éster etílico del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-imidazol-4-carboxílico (540 mg, 1,652 mmol, rendimiento del 37%).
[M+H]⁺ = 325.

B. Ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-imidazol-4-carboxílico

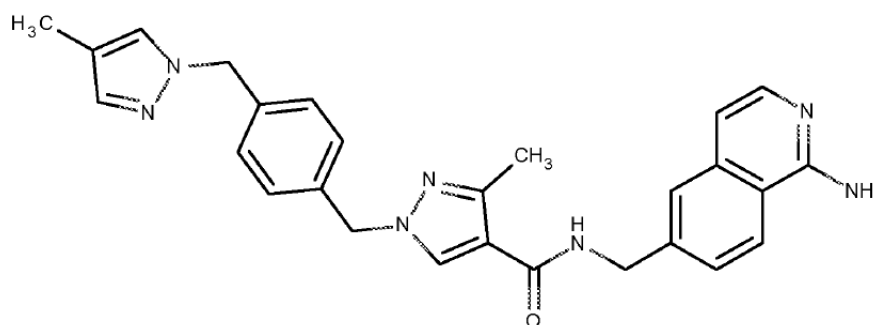
Se disolvió éster etílico del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-imidazol-4-carboxílico (471 mg, 1,45 mmol) en THF (7 ml), etanol (4,5 ml) y se añadió agua (6,3 ml), hidróxido de litio (174 mg, 7,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 2 hrs, después de lo cual el disolvente se concentró a vacío y el residuo se recogió en CHCl₃ (150 ml), se extrajo la capa acuosa y se acidificó con HCl 1M a pH 2 y se extrajo con CHCl₃ (3x50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente diclorometano:MeOH:NH₃ (100:10:1). Las fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío para dar un sólido blanco identificado como ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-imidazol-4-carboxílico (245 mg, 0,82 mmol, rendimiento del 51%).
[M+H]⁺ = 295.

C. (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-imidazol-4-carboxílico

Se disolvió ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-imidazol-4-carboxílico (50 mg, 0,169 mmol) en DMF/CH₂Cl₂ (1:3, 3 ml). Se añadió HATU (71 mg, 0,186 mmol) seguido de 6-(aminometil)isoquinolin-1-amina (80 mg, 0,464 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (44 mg, 0,337 mmol). Después de 18 hrs a ta, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (400 ml), se lavó con NH₄Cl (1x30 ml), agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío, lo que dio un aceite amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente diclorometano:MeOH:NH₃ (100:10:1). Las fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío para dar un sólido blanco identificado como (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-imidazol-4-carboxílico (47 mg, 0,102 mmol, rendimiento del 60%).

[M+H]⁺ = 452.

¹H RMN: (d₆-DMSO), δ: 1,99 (3H, s), 4,52 (2H, d, J = 6,3Hz), 5,20 (1H, s), 5,22 (1H, s), 6,70 (2H, s), 6,83 (1H, d, J = 5,8Hz), 7,16-7,25 (3H, m), 7,26-7,32 (2H, m), 7,38 (1H, dd, J = 1,7, 8,6Hz), 7,46-7,56 (2H, m), 7,69-7,78 (2H, m), 7,85 (1H, d, J = 1,3Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,58 (1H, t, J = 6,3Hz).

EJEMPLO 11**(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-metil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico****A. Éster terc-butílico del ácido N'-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-hidrazinacarboxílico**

Se trató una solución de 1-(4-(clorometil)bencil)-4-metil-1H-pirazol (3,5 g, 15,86 mmol) y carbazato de terc-butilo (8,38 g, 63,4 mmol) en EtOH absoluto (21 ml) con N,N-diisopropiletilamina (2,76 ml, 15,86 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 24 hrs. La LCMS indicó el producto deseado y la reacción del producto con un segundo equivalente de cloruro de partida [445]⁺ en una relación 3:1. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (150 ml) y solución acuosa saturada de NH₄Cl (se volvió turbia, se añadió un poco de agua). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (75 ml) y salmuera (75 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice) eluyendo con un gradiente del 0% al 50% de EtOAc/isohexanos. Adviértase que el cromóforo es débil; el producto se rayó en muchas fracciones. Cada quinta fracción se examinó mediante HPLC y se combinó el conjunto de fracciones más limpio para proporcionar > 7 g de material. La ¹H RMN (DMSO-d₆, 1119-13-1) presentó una pureza de ~ 85%, aparte de la presencia de carbazato de terc-butilo sobrante. El producto se purificó mediante destilación de Kugelrohr (3 ciclos hasta que no se evidenció más material en la ampolla de recogida) a 2,9 mbar/110°C-115°C (aconsejable). La ¹H RMN (DMSO-d₆) mostró la eliminación del carbazato de terc-butilo. La mezcla se purificó adicionalmente mediante cromatografía (sílice) eluyendo con un gradiente del 0% al 60% de THF/DCM. El compuesto eluyó más rápidamente de lo esperado (en ~ 15% de THF). Se obtuvieron algunas fracciones de producto limpias en la cola del pico para proporcionar 1,77 g del compuesto deseado a una pureza > 95% mediante ¹H RMN. También se obtuvieron fracciones mezcladas y fueron coherentes con el compuesto deseado con una pureza del 78% mediante ¹H RMN.

[M+H]⁺ = 317.

B. [4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-hidrazina

A una solución en agitación de 2-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)hidrazinacarboxilato de 4-terc-butilo (369 mg, 1,166 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió por goteo HCl 4M en dioxano (1 ml, 32,9 mmol); se formó un precipitado espeso y se siguió agitando durante 2 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (20 ml). El precipitado espeso no se deshizo al someterse a ultrasonidos. Las tentativas para filtrar el material resultaron difíciles. El secado durante ~ 30 min sobre papel de filtro no dio un sólido seco. El material era ligeramente higroscópico. La mayor parte se transfirió a un matraz y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

$[M+H]^+ = 217$.

C. Éster etílico del ácido 3-metil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico

A una suspensión en agitación de 5-acetil-uracilo (150 mg, 0,971 mmol) y diclorhidrato de [4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-hidrazina (337 mg, 1,165 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió HCl concentrado (0,5 ml) y la reacción se calentó a reflujo (80°C) durante 24 hrs. Se observó una suspensión blanca fina. El análisis mediante LCMS mostró el pico principal $[M+H]^+ = 353$ correspondiente al producto intermedio imina. Después de otras 3 hrs, no se había producido ninguna reacción adicional. La mezcla de reacción se cargó con H₂SO₄ (concentrado) (0,5 ml) y se calentó a 120°C durante 50 min en un microondas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se recogió en EtOAc (100 ml). La fracción orgánica se lavó con NaOH (2M, 50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (columna de 12 g, 0%-50% de EtOAc en isohexanos) para proporcionar éster etílico del ácido 3-metil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (144 mg, 0,417 mmol, rendimiento del 42,9%) como un aceite incoloro. El análisis mediante HPLC, (columna PFP, metanol al 40%, ácido, detección a 225 nm) mostró el 3-regioisómero limpio.

$[M+H]^+ = 339$.

D. Ácido 3-metil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución en agitación de éster etílico del ácido 3-metil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (144 mg, 0,426 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (2 ml) se le añadió NaOH 2M (638 µl, 1,277 mmol) y se dejó a TA durante la noche. El análisis mostró una conversión limpia al ácido deseado. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5 con HCl 1M. El producto se extrajo en EtOAc (20 ml) y la fracción orgánica se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y el disolvente se eliminó para dar un sólido blanco identificado como ácido 3-metil-1-[4-(4-metil-1H-pirazol-1-ilmetil)bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (83 mg, 0,254 mmol, rendimiento del 59,7%).

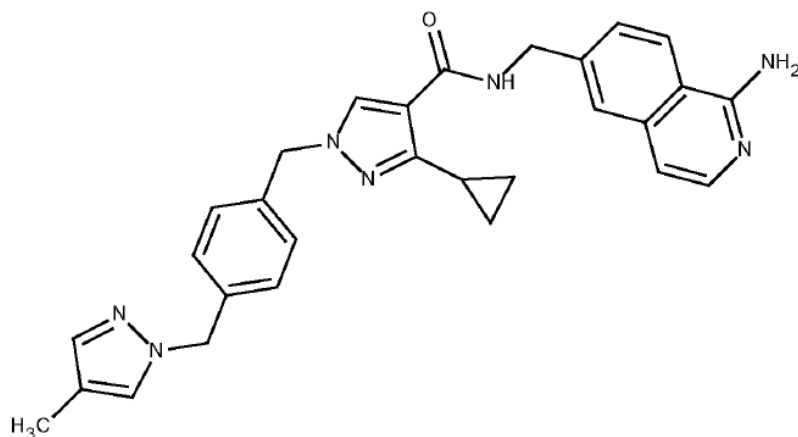
$[M+H]^+ = 311$.

E. Clorhidrato de (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-metil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución en agitación de ácido 3-metil-1-[4-(4-metil-1H-pirazol-1-ilmetil)bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (75 mg, 0,242 mmol) y 6-(aminometil)isoquinolin-1-amina, 2HCl (59,5 mg, 0,242 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (169 µl, 0,967 mmol) y HATU (96 mg, 0,254 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 hrs. El análisis mostró la conversión completa al producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con NaOH (2M, 20 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido bruto se preabsorbió sobre sílice antes de la purificación mediante cromatografía (columna de 12 g, 0%-10% de MeOH (NH₃ al 1%) en DCM, haciendo una pausa en el 5% para dar clorhidrato de (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-metil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (65,2 mg, 0,140 mmol, rendimiento del 58,0%) como un polvo blanco. La base libre se recogió en MeOH (1 ml) y se añadió HCl 4M en dioxano (35,0 µl, 0,140 mmol, 1 eq). Precipitó un sólido y el MeOH se eliminó en flujo de aire. El dioxano se eliminó a vacío. El residuo se trituró con éter dietílico (5 ml) para proporcionar clorhidrato de (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-metil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (62 mg, 0,117 mmol, rendimiento del 48,6%) como un sólido blanco.

$[M+H]^+ = 466$.

RMN (d₆-DMSO) δ: 1,99 (3H, J= 0,7 Hz), 2,31 (3H, s), 4,57 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,23 (4H, d, J= 7,4 Hz), 7,16-7,28 (6H, m), 7,54 (1H, t, J= 0,9 Hz), 7,64-7,73 (2H, m), 7,79 (1H, d, J= 1,6 Hz), 8,24 (1H, s), 8,54 (1H, d, J= 8,7 Hz), 8,61 (1H, t, J= 6,0 Hz), 9,05 (2H, br s), 13,14 (1H, s).

EJEMPLO 12**(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-ciclopropil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico****A. 1-(4-bromometil-bencil)-4-metil-1H-pirazol**

Se disolvió [4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-fenil]-metanol (2,05 g, 10,1 mmol) en diclorometano (50 ml). A esta solución se le añadió trifenilfosfina (3,05 g, 11,6 mmol). La solución resultante se enfrió en un baño de hielo antes de añadir en porciones tetrabromuro de carbono (3,69 g, 11,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 hrs y se diluyó con CHCl_3 (100 ml). El filtrado se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (1x30 ml), agua (1x30 ml) y salmuera (1x30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente éter pet. al 95%, EtOAc al 5%, las fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío para dar un sólido blanco que se identificó como 1-(4-bromometil-bencil)-4-metil-1H-pirazol (1,64 g, 6,19 mmol, rendimiento del 61%).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 265$.

B. Éster etílico del ácido 3-ciclopropil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disolvió 3-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (100 mg, 0,56 mmol) en DMF (20 ml). Se añadieron 1-(4-bromometil-bencil)-4-metil-1H-pirazol (155 mg, 0,58 mmol) y carbonato potásico (153 mg, 1,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 días, después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml). Esta solución se lavó con agua (1x30 ml) y salmuera (1x30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente diclorometano al 98%, metanol al 2%, las fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío para dar un sólido blanco identificado como éster etílico del ácido 3-ciclopropil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (190 mg, 0,52 mmol, rendimiento del 94%).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 365$.

C. Ácido 3-ciclopropil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disolvió éster etílico del ácido 3-ciclopropil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (190 mg, 0,52 mmol) en etanol (10 ml) y se añadió hidróxido sódico (208 mg, 5,2 mmol).

La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 hrs, después de lo cual el disolvente se concentró a vacío y el residuo se recogió en CHCl_3 (150 ml), la capa acuosa se extrajo y se acidificó con HCl 1M a pH 2 y se extrajo con CHCl_3 (3x50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (1x30 ml) y salmuera (1x30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente diclorometano:MeOH: NH_3 (100:10:1), las fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío para dar un sólido blanco identificado como ácido 3-ciclopropil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 0,45 mmol, rendimiento del 86%).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 337$.

D. (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-ciclopropil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disolvió ácido 3-ciclopropil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (65 mg, 0,19 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) y DMF (2,5 ml). Esta solución se enfrió a 0°C . Se añadió 6-aminometil-isoquinolin-1-ilamina (34 mg, 0,19 mmol) seguido de HOBt (31 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (98 mg, 0,97 mmol). A continuación,

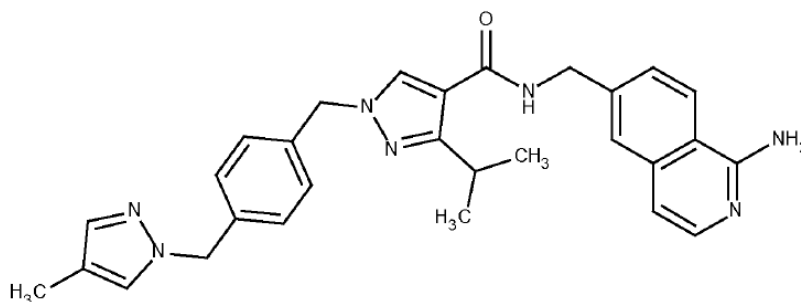
se añadió carbodiimida hidrosoluble (52 mg, 0,27 mmol). Después de 18 hrs a una temperatura de 0°C hasta ta, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (100 ml) e IPA (10 ml), se lavó con NaHCO₃ (1x30 ml), agua (1x30 ml) y salmuera (1x30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío, lo que dio un aceite amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente diclorometano:MeOH:NH₃ (100:10:1), las fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío para dar un sólido blanco identificado como (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-ciclopropil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (46 mg, 0,09 mmol, rendimiento del 48%).

[M+H]⁺ = 496.

¹H RMN: (d6-DMSO), δ: 0,73-0,76 (2H, m), 0,79-0,84 (2H, m), 1,98 (3H, s), 2,55-2,67 (1H, m), 4,50 (2H, d, J= 5,9Hz), 5,19 (2H, s), 5,21 (2H, s), 6,71 (2H, s), 6,85 (1H, d, J= 5,8Hz), 7,18 (4H, s), 7,23 (1H, s), 7,36-7,39 (1H, m), 7,52 (2H, s), 7,76 (1H, d, J= 5,8Hz), 8,12 (2H, d, J= 8,4Hz), 8,46 (1H, t, J= 5,9Hz).

EJEMPLO 13

(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-isopropil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico



A. 3-isopropil-1-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución en agitación de 3-isopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (446 mg, 2,447 mmol) y 1-(4-(clorometil)bencil)-4-metil-1H-pirazol (540 mg, 2,447 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió K₂CO₃ (676 mg, 4,89 mmol) y se agitó a ta durante la noche. La reacción se diluyó con salmuera (10 ml) y EtOAc (10 ml) y se separaron las capas. La fracción acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (columna de 24 g, 0%-50% de EtOAc en isohexanos) para proporcionar 3-isopropil-1-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (702 mg, 1,762 mmol, rendimiento del 72,0%) como un aceite espeso de color amarillo claro.

[M+H]⁺ = 367.

B. Ácido 3-isopropil-1-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

A una mezcla en agitación de 3-isopropil-1-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (690 mg, 1,883 mmol) e hidróxido de litio (135 mg, 5,65 mmol) en THF (8 ml) y agua (4 ml) a ta, se le añadió hidróxido de litio (135 mg, 5,65 mmol). Se añadió MeOH (1 ml) para aumentar la solubilidad. La reacción se agitó y se calentó a 50°C durante 5 hrs. La reacción se dejó enfriar a ta, se acidificó a pH ~ 3 con HCl 1M y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). La fracción orgánica se secó (Mg₂SO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida para dar) como un sólido amarillo claro. Esta muestra bruta se purificó mediante cromatografía (columna de 12 g, 0%-50% de (EtOAc-MeCN 2:1) en DCM) para proporcionar ácido 3-isopropil-1-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (256 mg, 0,749 mmol, rendimiento del 40%). No se observó el 5-regioisómero no deseado.

[M+H]⁺ = 339.

C. Clorhidrato de (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-isopropil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución en agitación de ácido 3-isopropil-1-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (129 mg, 0,381 mmol), diclorhidrato de 6-(aminometil)isoquinolin-1-amina (100 mg, 0,406 mmol) y HATU (174 mg, 0,457 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (266 µl, 1,525 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con NaOH 2M (2 x 20 ml). La fracción orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (columna de 4 g, 0%-5% de MeOH en DCM y Et₃N al 1%) para proporcionar el

compuesto deseado en forma de base libre. La ^1H RMN en DMSO- d_6 fue coherente con la estructura de la amina libre. El producto se disolvió en DCM (1 ml), se añadió HCl 4M en dioxano (124 μl , 0,496 mmol) y la mezcla floculenta resultante se agitó a ta durante 15 min. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar

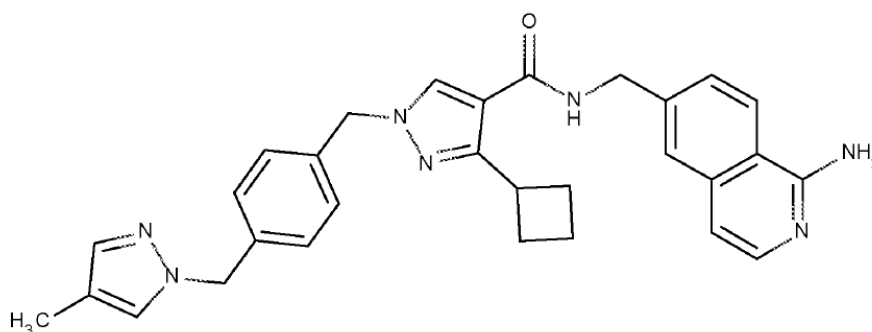
N-((1-amino-isoquinolin-6-il)metil)-3-isopropil-1-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida, HCl (170 mg, 0,319 mmol, rendimiento del 84%) como un sólido blanco.

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 494$.

^1H RMN: (d_6 -DMSO), δ : 1,17 (6H, d, $J = 6,9$ Hz); 1,99 (3H, t, $J = 0,7$ Hz); 3,57 (1H, hept, $J = 6,2$ Hz); 4,56 (2H, d, $J = 5,8$ Hz); 5,25 (4H, d, $J = 15,4$ Hz); 7,16 - 7,27 (6H, m); 7,55 (1H, q, $J = 0,8$ Hz); 7,63 - 7,72 (2H, m); 7,79 (1H, d, $J = 1,6$ Hz); 8,19 (1H, s); 8,54 (1H, d, $J = 8,6$ Hz); 8,64 (1H, t, $J = 5,9$ Hz); 9,08 (2H, s); 13,22 (1H, s).

EJEMPLO 14

(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-ciclobutil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico



A. 2-(ciclobutanocarbonilo)-3-(dimetilamino)acrilato de (E)-etilo

A un matraz cargado con 3-ciclobutil-3-oxopropanoato de etilo (0,935 g, 5,49 mmol) se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (0,876 ml, 6,59 mmol) y dioxano (30 ml). Se calentó a 70°C durante 7 hrs. La mezcla de reacción se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 30 ml) para eliminar la 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina residual. Se supuso el rendimiento cuantitativo y el material se utilizó directamente en la siguiente etapa.

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 216$.

B. 3-ciclobutil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución en agitación de 2-(ciclobutanocarbonilo)-3-(dimetilamino)acrilato de (E)-etilo 1132-12 (1,24 g, 5,50 mmol) (bruto) en EtOH (30 ml) se le añadió hidrazina, H_2O (0,803 ml, 8,26 mmol) y se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó para eliminar la hidrazina sobrante. El material bruto se recogió en EtOAc (150 ml) y se lavó con NaHCO_3 (ac., 100 ml), a continuación con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se eliminó para proporcionar 3-ciclobutil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (709 mg, 3,54 mmol, rendimiento del 64,3%) como un sólido ceroso después de reposar.

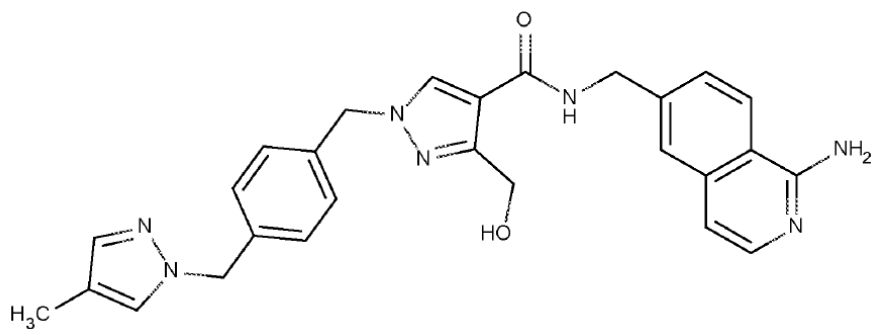
$[\text{M}+\text{H}]^+ = 195$.

C. Clorhidrato de (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-ciclobutil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico

Procedimiento como para el Ejemplo 13, métodos A-C.

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 506$.

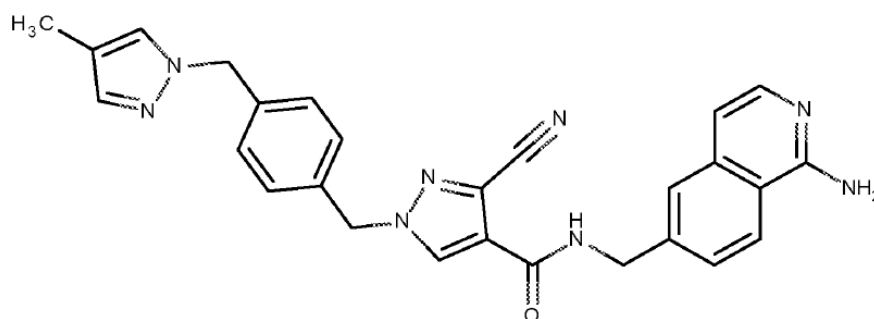
^1H RMN: (d_6 -DMSO), δ : 1,70 - 1,83 (1H, m); 1,81 - 1,98 (1H, m); 1,99 (3H, d, $J = 0,8$ Hz); 2,12 - 2,25 (4H, m); 4,55 (2H, d, $J = 5,8$ Hz); 5,23 (2H, s); 5,29 (2H, s); 7,15 - 7,29 (6H, m); 7,55 (1H, t, $J = 0,9$ Hz); 7,63 - 7,72 (2H, m); 7,78 (1H, d, $J = 1,5$ Hz); 8,20 (1H, s); 8,49 - 8,61 (2H, m); 9,03 (2H, s); 13,11 (1H, s).

EJEMPLO 15**(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-hidroximetil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico****A. Clorhidrato de (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-hidroximetil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico**

Se añadió tribromoborano (118 µl, 0,118 mmol) a una solución en agitación de (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-metoximetil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (45 mg, 0,091 mmol) en DCM (0,3 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 hrs. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se absorbió sobre sílice antes de la purificación mediante cromatografía (columna de 4 g, 0%-10% de MeOH en DCM, Et₃N al 1%) para proporcionar la base libre del compuesto deseado como un sólido blanco. Este sólido se disolvió en DCM (1 ml) y MeOH (0,5 ml). Se añadió HCl 4M en dioxano (29,5 µl, 0,118 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 15 min. Los disolventes se evaporaron a presión reducida para dar clorhidrato de (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)amida del ácido 3-hidroximetil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (39 mg, 0,075 mmol, rendimiento del 82%) como un sólido blanco.

[M+H]⁺ = 482,3.

¹H RMN: (d₆-DMSO), δ: 1,99 (3H, s), 4,56 (2H, s), 4,64 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,22 (2H, s), 5,28 (2H, s), 7,16 - 7,31 (6H, m), 7,55 (1H, t, J = 0,9 Hz), 7,63 - 7,74 (2H, m), 7,82 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,34 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,90 - 9,05 (3H, m), 13,17 (1H, s).

EJEMPLO 16**(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-ciano-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico****A. 3-ciano-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**

Procedimiento como en el Ejemplo 13, Método A.

[M+H]⁺ = 350.

B. Ácido 3-ciano-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico

Una solución en agitación de 3-ciano-1-[4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]bencil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (100 mg, 0,286 mmol) en THF (0,3 ml) y MeOH (0,3 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio (10,28 mg, 0,429 mmol) en agua (0,3 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 hrs. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (1 ml) y agua (1 ml). La capa orgánica se

eliminó y la capa acuosa se ajustó a pH 4 con HCl 1M, lo que formó un precipitado. Este se sometió a ultrasonidos brevemente y, a continuación, se filtró, lavándose con abundante agua. Al secar a vacío, se recuperó ácido 3-ciano-1-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,196 mmol, rendimiento del 68,5%) como un sólido blanco.

$[M+H]^+ = 322$.

C. Clorhidrato de (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-ciano-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico

Se cargó un vial con ácido 3-ciano-1-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (232 mg, 0,722 mmol), diclorhidrato de 6-(aminometil)isoquinolin-1-amina (195 mg, 0,794 mmol), HATU (302 mg, 0,794 mmol), DCM anhidro (4,5 ml) y DMF anhidra (1,5 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (503 µl, 2,89 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente. Se formó un precipitado. Los disolventes se eliminaron a vacío, se suspendieron en metanol y se filtraron para dar 293 mg de sólido. Este se purificó mediante cromatografía de intercambio catiónico fuerte (8 g), cargándolo en una gran cantidad de MeOH/DCM (3:1, ~ 150 ml), lavando con MeOH, eluyendo con NH_3 al 1%/MeOH para proporcionar 243 mg de material. Este se purificó mediante cromatografía (sílice) eluyendo con un gradiente del 0% al 10% de MeOH (NH_3 al 1%/DCM) para proporcionar clorhidrato de (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-ciano-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (193 mg, rendimiento del 56%) como un polvo blanco.

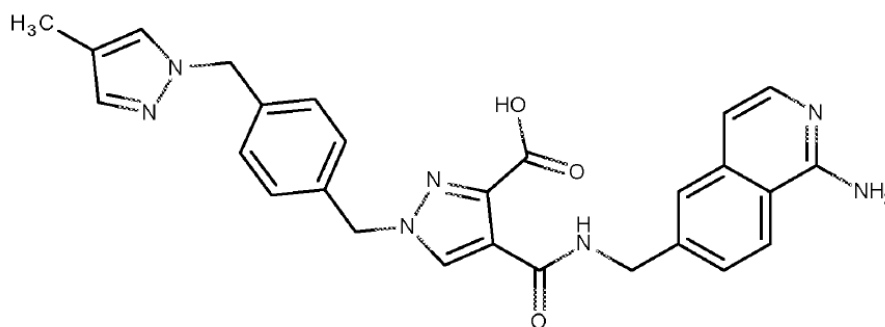
Se disolvió una muestra del producto (60 mg) en DCM (1 ml) y MeOH (0,5 ml), a continuación, se trató con HCl 4M en dioxano (~ 100 µl), lo que formó un precipitado. Este se dejó reposar durante 1 minuto, a continuación, se concentró a vacío para proporcionar 63 mg de la monosal de HCl.

$[M+H]^+ = 477$.

1H RMN: (d6-DMSO), δ : 1,98 (3H, s), 4,60 (2H, d, $J = 5,8$ Hz), 5,24 (2H, s), 5,47 (2H, s), 7,17-7,28 (4H, m), 7,32 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,63-7,74 (2H, m), 7,82 (1H, s), 8,56 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,61 (1H, s), 9,12 (2H, brs), 9,23 (1H, t, $J = 5,9$ Hz), 13,29 (1H, s).

EJEMPLO 17

Ácido 4-[(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-carbamoil]-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-3-carboxílico

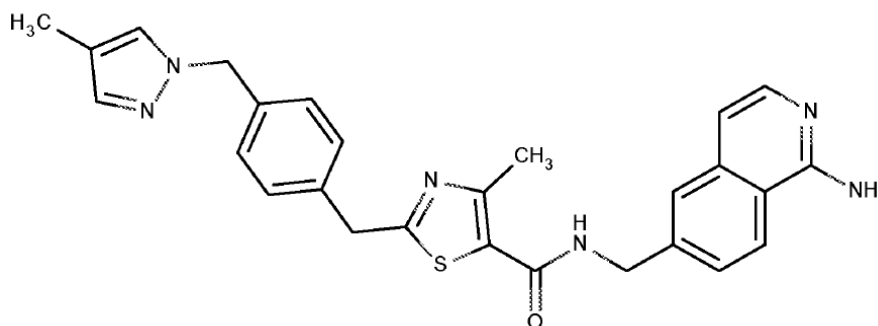


A. Clorhidrato del ácido 4-[(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-carbamoil]-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-3-carboxílico

Una suspensión en agitación de (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-ciano-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (25 mg, 0,052 mmol) en MeOH (0,25 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio (12,56 mg, 0,525 mmol) en agua (0,25 ml). La mezcla se dejó en agitación a 60°C (temperatura del baño DrySyn) durante la noche. La reacción se dejó enfriar, a continuación, se ajustó a pH 3 con HCl 1M. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar un polvo blanco. La mezcla se recogió en DCM (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml) y se trató con HCl 4M en dioxano (29,5 µl, 0,118 mmol). La mezcla se dejó en reposo durante 1 minuto, a continuación, se concentró a vacío para proporcionar clorhidrato del ácido 4-[(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-carbamoil]-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-3-carboxílico (20 mg, 0,036 mmol, rendimiento del 68,1%) como un polvo blanco.

$[M+H]^+ = 496$.

1H RMN: (d6-DMSO), δ : 1,98 (3H, s), 4,69 (2H, d, $J = 5,8$ Hz), 5,23 (2H, s), 5,43 (2H, s), 7,18-7,26 (4H, m), 7,31 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,63-7,77 (2H, m), 7,85 (1H, s), 8,57 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,64 (1H, s), 9,13 (2H, brs), 10,04 (1H, t, $J = 5,8$ Hz), 13,31 (1H, s), 14,85 (1H, brs).

EJEMPLO 18**(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 4-metil-2-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-tiazol-5-carboxílico****A. Éster etílico del ácido 2-(4-bromo-bencil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico**

Se agitó una solución de 2-(4-bromofenil)etanotioamida (1,98 g, 8,60 mmol) y 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo (1,428 ml, 10,32 mmol) en piridina (30 ml) y etanol (30 ml) a 90°C durante 18 hrs. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se añadió ácido clorhídrico 2N (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (columna de 40 g, 0%-50% de EtOAc en hexano) para proporcionar éster etílico del ácido 2-(4-bromo-bencil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico (1,33 g, 5,00 mmol, rendimiento del 52,1%) como un sólido cristalino blanco. [M+H]⁺ = 340, 342.

B. Trifluoro(N-metilfomepizol)borato potásico

Se añadió por goteo hexametildisilazida potásica (2,992 g, 15,00 mmol) a una mezcla en agitación de 4-metil-1H-pirazol (1,067 g, 13,00 mmol) y bromometiltrifluoroborato potásico (2,008 g, 10 mmol) en dioxano (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 85°C durante la noche y, a continuación, a ta durante el fin de semana. La mezcla de reacción se inactivó con agua (2 ml) y se secó a presión reducida (baño de agua a 50°C). El sólido bruto se disolvió en una solución de acetona calidad HPLC caliente, a continuación, se filtró para eliminar el KCl. El filtrado se concentró a presión reducida, se disolvió en acetona (14 ml) y se precipitó añadiendo Et₂O (30 ml) para proporcionar el producto deseado (660 mg, 2,91 mmol, rendimiento del 29,1%) como un sólido blanco.

C. Éster etílico del ácido 4-metil-2-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-tiazol-5-carboxílico

Se agitó una mezcla de trifluoro(N-metilfomepizol)borato potásico (386 mg, 1,911 mmol) y éster etílico del ácido 2-(4-bromo-bencil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico (591 mg, 1,737 mmol), en dioxano (4 ml) y agua (1 ml), y se calentó a reflujo durante 1 hora. Se desgasificó con argón, durante 15 min, 2'-(díciclohexilfosfino)-2,6-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-sulfonato sódico (89 mg, 0,174 mmol), [PdCl(alilo)]₂ (31,8 mg, 0,087 mmol) y carbonato de cesio (1.698 mg, 5,21 mmol) en dioxano (8 ml) y agua (2 ml). A continuación, la mezcla se calentó y se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó, se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía (columna de 12 g, 0%-50% de EtOAc en isohexanos) para proporcionar éster etílico del ácido 4-metil-2-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-tiazol-5-carboxílico (278 mg, 0,547 mmol, rendimiento del 31,5%) como un aceite espeso de color amarillo. [M+H]⁺ = 356.

D. Ácido 4-metil-2-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-tiazol-5-carboxílico

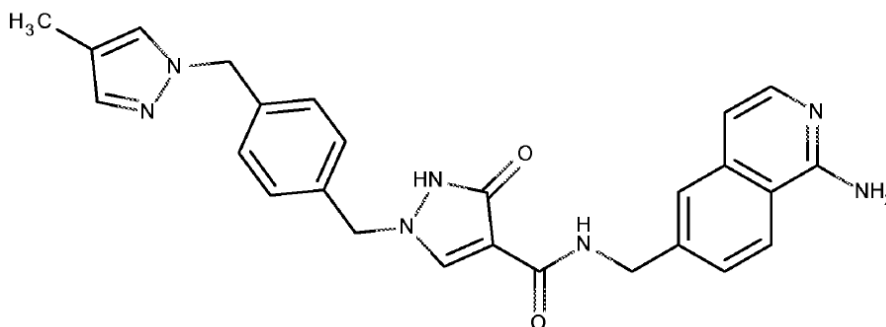
A una mezcla en agitación de éster etílico del ácido 4-metil-2-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-tiazol-5-carboxílico (278 mg, 0,782 mmol) en THF (1 ml) y agua (0,5 ml) a ta, se le añadió hidróxido sódico (130 mg, 3,25 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante la noche y se evaporó a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en NaOH 2M (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). A continuación, la fracción acuosa se acidificó a pH ~ 3 y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar ácido 4-metil-2-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-tiazol-5-carboxílico (232 mg, 0,602 mmol, rendimiento del 77%) como un sólido amarillo claro. [M+H]⁺ = 328.

E. Clorhidrato de (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 4-metil-2-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-tiazol-5-carboxílico

Procedimiento como para el Ejemplo 13, método C.

$[M+H]^+ = 483$.

1H RMN: (d6-DMSO), δ : 2,00 (3H, s); 2,55 (3H, s); 4,28 (2H, s); 4,56 (2H, d, J = 5,8 Hz); 5,23 (2H, s); 7,15 - 7,36 (6H, m); 7,56 (1H, t, J = 0,9 Hz); 7,62 - 7,71 (2H, m); 7,78 (1H, d, J = 1,6 Hz); 8,52 (1H, d, J = 8,7 Hz); 8,80 (1H, t, J = 5,9 Hz); 9,00 (2H, s); 13,04 (1H, s).

EJEMPLO 19**(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico****A. 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**

A una solución de etanolato sódico (1.418 mg, 20,83 mmol) y 2-(etoximetil)malonato de dietilo (842 μ l, 4,17 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió por goteo una solución de 1-(4-(hidrazinilmetil)bencil)-4-metil-1H-pirazol, 2HCl (1.446 mg, 5 mmol) en EtOH (20 ml) con enfriamiento en un baño de agua helada. La mezcla resultante se agitó, se dejó calentar a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, a continuación, se repartió entre DCM (50 ml) y agua (50 ml, ajustada a pH 5 con HCl 1N). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron hasta dar un aceite amarillo. Este se purificó mediante cromatografía (sílice) eluyendo con un gradiente del 0% al 40% de MeCN/DCM para proporcionar 210 mg de 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.

$[M+H]^+ = 341$.

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

Se trató una solución de 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (200 mg, 0,588 mmol) en una mezcla de THF (2 ml) y MeOH (0,5 ml), con hidróxido de litio (70,4 mg, 2,94 mmol) y agua (0,75 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua adicional (0,5 ml) para aclarar, y la mezcla se calentó a 50°C durante la noche. La fracción orgánica se eliminó a vacío y la fracción acuosa se transfirió a un embudo de decantación con agua (7 ml). La fracción acuosa (a pH 10) se extrajo con EtOAc (10 ml). Se recogió la capa acuosa y se ajustó a pH 4 con HCl 1M, lo que formó un precipitado. Este se dejó en reposo durante 5 min, a continuación, se sometió a ultrasonidos hasta dar un polvo fino antes de recogerse por filtración, lavando con una pequeña cantidad de agua. Al secar a vacío en presencia de $CaCl_2$, se aisló ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (147 mg, 0,466 mmol, rendimiento del 79%) como un polvo blanquecino.

$[M+H]^+ = 313$.

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

Se cargó un vial de centelleo con ácido 1-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (75 mg, 0,240 mmol), diclorhidrato de 6-(aminometil)isoquinolin-1-amina (65,0 mg, 0,264 mmol), HATU (100 mg, 0,264 mmol) y DCM anhidro (2 ml) y DMF anhidra (0,3 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (167 μ l, 0,961 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 hrs. Se añadieron HATU (30 mg), N,N-diisopropiletilamina (80 μ l) y amina (20 mg) adicionales, junto con DMF (1 ml). La mezcla se calentó a 40°C durante 2,5 hrs. La reacción se repartió entre EtOAc (25 ml) y NaOH 2N (15 ml). La capa acuosa se extrajo con

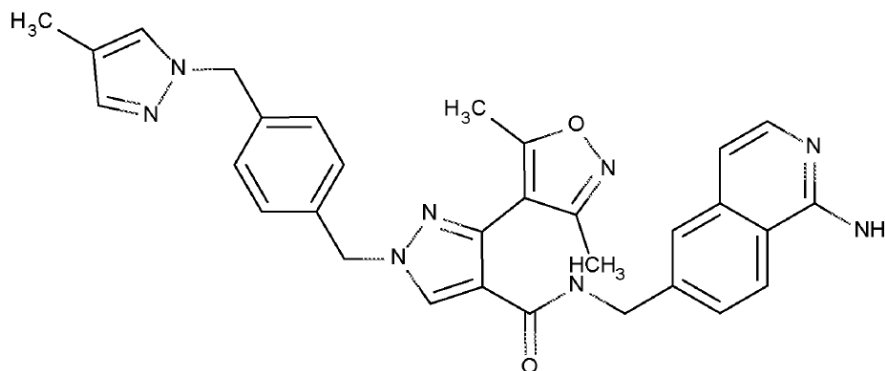
EtOAc adicional (2 x 25 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. La HPLC de la fracción acuosa y de la fracción orgánica aislada indicó que todo el producto se encontraba en la capa acuosa. Esta se ajustó a pH 7 con HCl concentrado (lo que formó algo de material relativamente insoluble) y se extrajo con EtOAc (que contenía trazas de MeOH, 2 x 30 ml) y DCM (que contenía trazas de MeOH, 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con DCM y, a continuación, MeOH para proporcionar ~ 15 mg de un sólido amarillo. La cromatografía (sílice) eluyendo con THF proporcionó (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (9 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 4,81%, pureza del 70%) como un polvo blanco.

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 468$.

RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,98 (3H, s), 4,55 (2H, d, $J = 6,0\text{Hz}$), 5,09 (2H, s), 5,21 (2H, s), 6,82 (2H, br.s), 6,87 (1H, d, $J = 6,2\text{Hz}$), 7,16-7,26 (5H, m), 7,38 (1H, dd, $J = 8,6, 1,8\text{Hz}$), 7,52 (2H, m), 7,74 (1H, d, $J = 5,8\text{Hz}$), 7,93 (1H, t, $J = 6,1\text{Hz}$), 8,04 (1H, s), 8,14 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 11,10 (1H, br.s).

EJEMPLO 20

(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico



A: 3-bromo-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de nitrito de terc-butilo (3,04 ml, 25,6 mmol) en MeCN anhidro (80 ml) se le añadió bromuro de cobre (II) (5,71 g, 25,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en atmósfera de N_2 , a continuación, se añadió en porciones 3-amino-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,39 g, 21,85 mmol) durante 15 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, a continuación, se calentó a 70°C durante 2 hrs. La reacción se dejó enfriar y el acetonitrilo se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (250 ml) y se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró hasta dar un sólido verde oscuro (5,64 g, 18,02 mmol, rendimiento del 82%, pureza del 70%). El producto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 219/221$.

B: Éster etílico del ácido 3-bromo-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico

A una suspensión en agitación de 3-bromo-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 2,283 mmol) y 1-(4-(clorometil)bencil)-4-metil-1H-pirazol (504 mg, 2,283 mmol) en DMF (2,5 ml) se le añadió carbonato potásico (631 mg, 4,57 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hrs. Se aumentó el calentamiento a 50°C durante 24 hrs, a continuación, se diluyó la reacción con EtOAc (50 ml) y agua (30 ml) que contenía salmuera (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (2 x 40 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía (sílice) eluyendo con un gradiente del 0% al 45% de EtOAc/isohexanos manteniéndolo al 40% para eluir los dos regioisómeros.

Se aisló éster etílico del ácido 5-bromo-1-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (54 mg, 0,100 mmol, rendimiento del 4,40%) como una goma transparente que cristalizó después de reposar, el 2D NOESY no mostró ninguna interacción entre los protones bencilicos y el protón del anillo del núcleo de pirazol (a 8,03 ppm).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 403/405$.

El isómero deseado ácido 3-bromo-1-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (217 mg, 0,527 mmol, rendimiento del 23%) se aisló como una goma transparente que cristalizó después de reposar.

El 2D NOESY mostró una interacción entre uno de los pares de los protones bencílicos y el protón del anillo del núcleo de pirazol (a 8,52 ppm) que confirmaba el isómero deseado.
 $[M+H]^+ = 403/405$.

5 C: Éster etílico del ácido 3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico

Se combinó una mezcla de éster etílico del ácido 3-bromo-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (85 mg, 0,211 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (58,8 mg, 0,263 mmol), carbonato potásico (65,5 mg, 0,474 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) (24,36 mg, 0,021 mmol) en un vial de microondas y se añadieron dioxano (0,6 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se desgasificó con N_2 durante 5 min, a continuación, se calentó a 100°C durante 5,5 hrs, a continuación, a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (40 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (2 x 15 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía (sílice) eluyendo con un gradiente del 0% al 60% de EtOAc/isohexanos para proporcionar éster etílico del ácido 3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (37 mg, 0,086 mmol, rendimiento del 41,0%) como un polvo blanco.
 $[M+H]^+ = 420$.

20 D: Ácido 3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico

Una solución en agitación de éster etílico del ácido 3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (32,3 mg, 0,077 mmol) en THF (0,25 ml) y MeOH (0,25 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio (4,61 mg, 0,193 mmol) en agua (0,25 ml). Se formó rápidamente un precipitado. Se añadió MeOH adicional (0,5 ml) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 hrs. La LCMS indicó una hidrólisis de sólo ~ 15%. Se añadió THF adicional hasta que se formó una solución (volumen total ~ 2,5 ml). Se añadió LiOH adicional (5 mg) y la mezcla se calentó a 50°C durante 3 hrs, a continuación, a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (5 ml) y agua (4 ml). La capa acuosa se ajustó a ~ pH 4 con HCl 1M, lo que formó un precipitado. Este se filtró, lavándolo con agua, a continuación se secó a vacío para proporcionar ácido 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (21 mg, 0,053 mmol, rendimiento del 69,0%) como un sólido blanco.
 $[M+H]^+ = 392$.

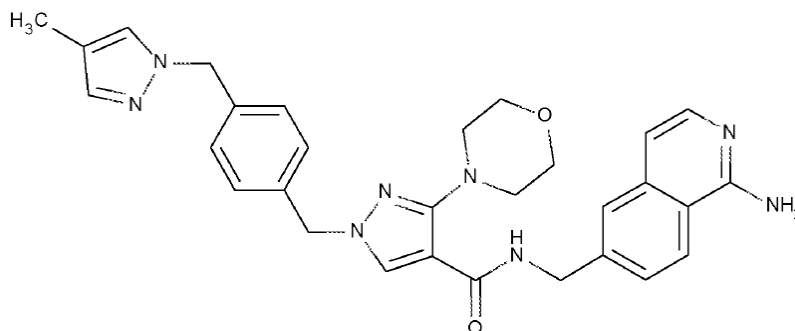
35 E: (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico

Se cargó un vial de centelleo con ácido 3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (18,7 mg, 0,048 mmol), diclorhidrato de 6-(aminometil)isoquinolin-1-amina (18,81 mg, 0,076 mmol), HATU (19,98 mg, 0,053 mmol), DCM anhidro (0,5 ml) y DMF anhidra (0,15 ml). Se añadió N,N-disopropiletilamina (33,3 μ l, 0,191 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se eliminaron a vacío. El residuo se volvió a disolver en MeOH (2 ml) y se purificó mediante cromatografía de intercambio catiónico fuerte (1,5 g), lavando con MeOH, eluyendo con NH_3 al 1%/MeOH. El material resultante se purificó mediante cromatografía (sílice) eluyendo con un gradiente del 0% al 10% de MeOH (NH_3 al 0,3%)/DCM para proporcionar la base libre como un polvo blanco. La base libre se disolvió en DCM (0,75 ml), a continuación, se trató con HCl 4M en dioxano (26,3 μ l, 0,105 mmol). Esto se dejó reposar durante 10 min antes de concentrarse. Al secar, se aisló (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (19 mg, 0,030 mmol, rendimiento del 63,4%) como un polvo amarillo claro.
 $[M+H]^+ = 547$.
 RMN (d_6 -DMSO): 1,98 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,21 (3H, s), 4,53 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 5,23 (2H, s), 5,38 (2H, s), 7,15-7,26 (4H, m), 7,30 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,63-7,71 (2H, m), 7,76 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,53 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,80 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 9,09 (2H, brs), 13,26 (1H, brs).

55

EJEMPLO 21

(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-morfolin-4-il-1H-pirazol-4-carboxílico



A: Éster etílico del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-morfolin-4-il-1H-pirazol-4-carboxílico

Se cargó un vial de microondas con éster etílico del ácido 3-bromo-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (300 mg, 0,744 mmol), precatalizador RuPhos, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (34,7 mg, 0,045 mmol), diciclohexil(2',6'-diisopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina - RuPhos (20,83 mg, 0,045 mmol), morfolina (386 µl, 4,46 mmol), carbonato de cesio (630 mg, 1,934 mmol) y THF anhidro (5 ml). La mezcla se desgasificó brevemente con N₂, y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, antes de calentar a 85°C (temperatura del baño DrySyn) durante la noche. La LCMS indicó una mezcla ~ 1:1:1 de material de partida:desbromación:producto. Se añadieron precatalizador RuPhos, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (34,7 mg, 0,045 mmol), diciclohexil(2',6'-diisopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina - RuPhos (20,83 mg, 0,045 mmol) y morfolina (150 µl) adicionales, y la mezcla se agitó a 85°C (temperatura del baño DrySyn) durante la noche. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La fracción acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (sílice) eluyendo con un gradiente del 0% al 80% de EtOAc/isohexanos para proporcionar éster etílico del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-morfolin-4-il-1H-pirazol-4-carboxílico (128 mg, 0,309 mmol, rendimiento del 41,6%) como una goma transparente. [M+H]⁺ = 410.

B: Ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-morfolin-4-il-1H-pirazol-4-carboxílico

Una solución en agitación de éster etílico del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-morfolin-4-il-1H-pirazol-4-carboxílico (125 mg, 0,305 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (1 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio (18,28 mg, 0,763 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla se calentó a 40°C durante un fin de semana. Se eliminó a vacío el disolvente orgánico residual y el residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (7 ml). La capa acuosa se ajustó a ~ pH 4 con HCl 1M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 1-[4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil]-3-morfolino-1H-pirazol-4-carboxílico (109 mg, 0,271 mmol, rendimiento del 89%) como un sólido gomoso de color amarillo. [M+H]⁺ = 382.

C: (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-morfolin-4-il-1H-pirazol-4-carboxílico

Se cargó un vial de centelleo con ácido 1-[4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil]-3-morfolino-1H-pirazol-4-carboxílico (106 mg, 0,278 mmol), diclorhidrato de 6-(aminometil)isoquinolin-1-amina (82 mg, 0,333 mmol), HATU (116 mg, 0,306 mmol), DCM anhidro (1 ml) y DMF anhidra (0,3 ml). Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (194 µl, 1,112 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se eliminaron a vacío. El residuo se volvió a disolver en MeOH (2 ml) y se purificó mediante cromatografía de intercambio catiónico fuerte (2,5 g), lavando con MeOH, eluyendo con NH₃ al 1%/MeOH. El material resultante se purificó mediante cromatografía (sílice) eluyendo con un gradiente del 0% al 10% de MeOH (NH₃ al 0,3%)/DCM, para proporcionar la base libre como una espuma blanca. La base libre se disolvió en DCM (0,75 ml) y MeOH (0,15 ml), a continuación, se trató con HCl 4M en dioxano (153 µl, 0,611 mmol). Esta se dejó reposar durante 10 min antes de concentrarse. Al secar, se aisló (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-morfolin-4-il-1H-pirazol-4-carboxílico (125 mg, 0,212 mmol, rendimiento del 76%) en forma de

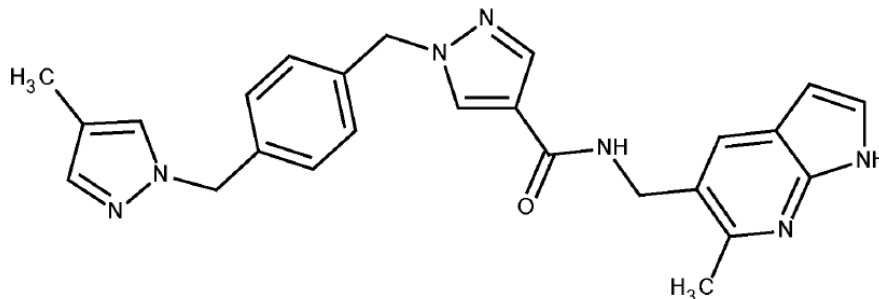
monosal de HCl, como un polvo amarillo claro.

$[M+H]^+ = 537$.

RMN (d₆-DMSO): 1,98 (3H, s), 3,03-3,10 (4H, m), 3,58-3,64 (4H, m), 4,58 (2H, d, J = 5,8Hz), 5,18 (2H, s), 5,23 (2H, s), 7,16-7,28 (6H, m), 7,55 (1H, s), 7,65-7,72 (2H, m), 7,79 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,48-8,60 (2H, m), 9,16 (2H, br.s), 13,39 (1H, br.s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 22

(6-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico



A. 6-amino-5-yodo-2-metilnicotinonitrilo

Se disolvieron 6-amino-2-metilnicotinonitrilo (3,0 g, 22,53 mmol) y 1-yodopirrolidina-2,5-diona (8,62 g, 38,3 mmol) en DMF seca (35 ml). La solución marrón se calentó a 80°C durante 24 hrs, después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml). Se extrajo con EtOAc (4 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 30 ml), salmuera (50 ml), a continuación, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en RediSep (columna de 80 g, 0%-30% de EtOAc en isohexanos) para dar un sólido de color marrón identificado como 6-amino-5-yodo-2-metilnicotinonitrilo (3,0 g, 9,84 mmol, rendimiento del 43,7%).

$[M+H]^+ = 260$.

B. 6-amino-2-metil-5-((trimetilsilil)etilil)nicotinonitrilo

A un matraz seco en atmósfera de N₂ se añadieron 6-amino-5-yodo-2-metilnicotinonitrilo (4 g, 13,13 mmol), trietilamina (2,74 ml, 19,69 mmol), THF seco (30 ml) y DCM seco (10 ml) para dar una solución de color naranja. Se desgasificó con N₂ durante 5 min antes de añadir cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,276 g, 0,394 mmol) y yoduro de cobre(I) (0,125 g, 0,656 mmol) para dar una suspensión de color negro. A continuación, se añadió por goteo etiltrimetilsilano (2,040 ml, 14,44 mmol) durante 5 min, lo que dio como resultado una solución de color rojo/marrón que se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), a continuación, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en RediSep (columna de 80 g, 0%-25% de EtOAc en isohexanos) para dar un sólido de color naranja claro identificado como 6-amino-2-metil-5-((trimetilsilil)etilil)nicotinonitrilo (2,2 g, 9,40 mmol, rendimiento del 72%).

$[M+H]^+ = 230$.

C. N-acetil-N-(5-ciano-6-metil-3-((trimetilsilil)etilil) piridin-2-il)acetamida

A un matraz en atmósfera de N₂ se añadió 6-amino-2-metil-5-((trimetilsilil)etilil)nicotinonitrilo (2,2 g, 9,59 mmol) y piridina (15 ml, 9,59 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo antes de añadir por goteo cloruro de acetilo (1,569 ml, 22,06 mmol) para dar una suspensión de color tostado claro. Se agitó durante 10 min, se dejó calentar a ta, a continuación, se calentó a 40°C durante 1 hora. Se añadió THF seco (10 ml) y la reacción se agitó durante otras 2 hrs. Se añadió DCM seco (10 ml) y se agitó a ta durante 3 días. Se calentó a 60°C durante 2 hrs. Se agitó a ta durante otras 18 hrs. Los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (30 ml). La LCMS mostró principalmente material de partida y algunos indicios de mono y diacilación. Se resuspendió en DCM (20 ml) y se trató con piridina (1,940 ml, 23,98 mmol) y, a continuación, cloruro de acetilo (1,569 ml, 22,06 mmol). La suspensión resultante se agitó a ta durante 18 hrs. La LCMS mostró una conversión a mono y bisacilación con evidencia de material de partida presente en la traza m/z. La reacción se calentó a 40°C durante 1 hora. La LCMS mostró una conversión al material bisacilado (pureza de ~ 60%). Se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con HCl 1N (60 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml) y las capas orgánicas

combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml), a continuación, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío hasta dar un residuo de color marrón (4,0 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en RediSep (columna de 40 g, 0%-20% de EtOAc en isohexanos). El material se aisló (4,0 g) como un aceite marrón. El análisis mediante LCMS confirmó la N-acetil-N-(5-ciano-6-metil-3-((trimetilsilil)etil)piridin-2-il)acetamida (pureza del 60% mediante UV) junto con 3 impurezas (10%-15% de cada una). El material se utilizó en la reacción subsiguiente sin purificación/análisis adicional.

D. 6-metil-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo

A un matraz en atmósfera de N_2 se añadieron N-acetil-N-(5-ciano-6-metil-3-((trimetilsilil)etil)piridin-2-il)acetamida (4,3 g, 6,86 mmol), THF seco (20,0 ml) seguido de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF) (10,29 ml, 10,29 mmol). La mezcla de reacción de color marrón oscuro se calentó a 70°C antes de diluirse con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), a continuación, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en RediSep (columna de 40 g, 0%-35% de EtOAc en isohexanos) y eluyeron dos picos principales. A un matraz en atmósfera de N_2 se añadieron N-(5-ciano-3-etinil-6-metilpiridin-2-il)acetamida (1,03 g, 3,21 mmol), THF seco (2,0 ml) para dar una solución de color amarillo claro. A continuación, se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF) (15 ml, 15,00 mmol) y se calentó a 72°C durante 1 h para dar una solución de color naranja oscuro. La HPLC mostró el consumo completo del material de partida. Se dejó enfriar a ta. Se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) antes de lavar las capas orgánicas combinadas con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), y secarlas (Na_2SO_4), filtrarlas y concentrarlas a vacío para dar un sólido de color naranja que se suspendió en $\text{Et}_2\text{O}:\text{MeOH}$ (9:1, 15 ml), se recogió por filtración y se lavó con Et_2O (15 ml). Se secó por succión durante 10 min, a continuación, en estufa de vacío durante 1 h, para dar un sólido de color tostado identificado como 6-metil-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (0,69 g, 4,26 mmol, rendimiento del 74,7%).
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 158$.

E. ((6-metil-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

A un matraz en atmósfera de N_2 se añadieron: 6-metil-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (0,64 g, 4,07 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,777 g, 8,14 mmol), cloruro de níquel(II) (0,053 g, 0,407 mmol) y MeOH (50 ml) para dar una suspensión de color tostado claro. Se enfrió en un baño de hielo antes de añadir en porciones borohidruro sódico (1,078 g, 28,5 mmol) durante 1 hr. Se dejó calentar a ta en un baño de hielo durante 18 hrs. Los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo marrón se repartió entre DCM (100 ml) y solución saturada de NaHCO_3 (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 ml) antes de lavar las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), secarlas (Na_2SO_4), filtrarlas y concentrarlas a vacío. Se purificó mediante cromatografía en columna (RediSep 40 g, cargada en seco, 0%-100% de EtOAc en isohexanos). Se secó en estufa de vacío (40°C) durante la noche, lo que dio un sólido blanco identificado como ((6-metil-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (0,74 g, 2,78 mmol, rendimiento del 68,2%).
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 262$.

F. 6-metil-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il)metanamina

Se suspendió ((6-metil-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (0,74 g, 2,83 mmol) en DCM (7,0 ml). Se añadió TFA (5 ml, 64,9 mmol) y la solución resultante de color amarillo claro se agitó a ta durante 1 h. El material se aisló mediante captura y liberación utilizando cromatografía de intercambio catiónico fuerte, lavando con MeOH (50 ml) y eluyendo con NH_3 al 1% en MeOH (100 ml). Se concentró a vacío y se secó en estufa de vacío (40°C durante 2 h) para dar un sólido blanquecino identificado como 6-metil-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il)metanamina (0,47 g, 2,62 mmol, rendimiento del 93%).
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 162$.

G. 1-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se trató por goteo una solución de (4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)metanol (500 mg, 2,472 mmol), 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (364 mg, 2,60 mmol) y trifenilfosfina (713 mg, 2,72 mmol) en THF anhidro (8 ml), con diaceno-1,2-dicarboxilato de (*E*)-diisopropilo (560 μl , 2,84 mmol). Después de 4 hrs a ta, la mezcla de reacción se concentró sobre sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice) eluyendo con un gradiente del 10% al 100% de EtOAc/isohexanos (el producto eluyó a ~ 70% de EtOAc). Las fracciones se evaporaron para dar un sólido blanco identificado como 1-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (610 mg, 1,862 mmol, rendimiento del 75%).
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 325$.

H. Ácido 1-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirazon-4-carboxílico

Se trató una solución de 1-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (610 mg, 1,881 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y agua (10 ml) con hidróxido de litio (225 mg, 9,40 mmol) y la mezcla se

calentó a 50°C con agitación durante la noche. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se suspendió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se ajustó a pH 1 con HCl 1M y se recogió la capa orgánica. La fracción acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar un sólido blanco identificado como ácido 1-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (518 mg, 1,713 mmol, rendimiento del 91%).
[M+H]⁺ = 297.

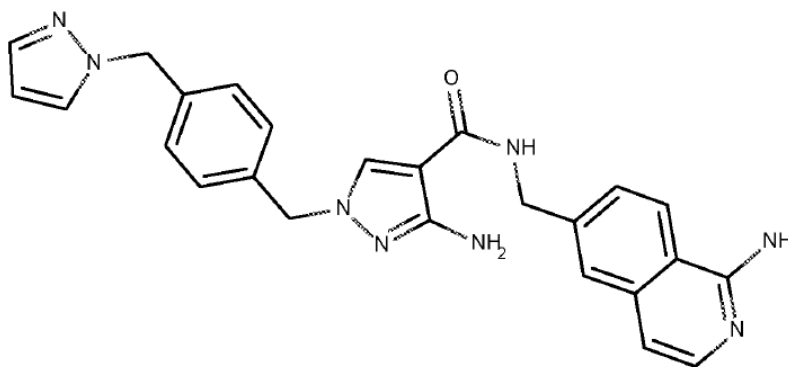
I. (6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico

Se cargó un vial de centelleo con ácido 1-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,092 g, 0,310 mmol) y se suspendió en DCM seco (3 ml) al que se añadió (6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metanamina (0,050 g, 0,310 mmol), HATU (0,130 g, 0,341 mmol) y, a continuación, *N,N*-diisopropiletilamina (0,108 ml, 0,620 mmol). La suspensión se dejó en agitación a ta. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo resultante se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y se dejó en agitación a ta durante la noche. El sólido se filtró a presión reducida y se colocó en la estufa de vacío a 40°C durante 2 días. El sólido se trituró con acetato de etilo (5 ml), se dopó con metanol (0,1 ml), se sometió a ultrasonidos y, a continuación, se filtró a presión reducida para dar un sólido marrón claro que se colocó en la estufa de vacío a 40°C para dar un sólido blanco identificado como (6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (62 mg, 0,14 mmol, rendimiento del 37%).
[M+H]⁺ = 440.

¹H RMN: (d₆-DMSO), δ: 1,98 (3H, t, J = 0,7Hz), 2,51 (3H, s), 4,45 (2H, d, J = 5,5Hz), 5,20 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,34 (1H, dd, J = 1,9, 3,4Hz), 7,15-7,19 (2H, m), 7,20-7,25 (3H, m), 7,32 (1H, dd, J = 2,4, 3,4Hz), 7,51 (1H, t, J = 0,9Hz), 7,74 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 0,7Hz), 8,25 (1H, d, J = 0,7Hz), 8,41 (1H, t, J = 5,5Hz), 11,37 (1H, s).

EJEMPLO 23

(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 5-amino-1-(4-pirazol-1-ilmetil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico



A. 1-(4-hidroximetil-bencil)-1H-pirazol

Se recogieron en MeCN (30 ml) alcohol 4-(clorometil)bencílico (650 mg, 4,15 mmol) y pirazol (311 mg, 4,57 mmol). Se añadió K₂CO₃ (860,5 mg, 6,23 mmol) y la reacción se calentó a 50°C durante 48 hrs. Los volátiles se eliminaron a vacío. Se añadieron acetato de etilo (60 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se filtró y se evaporó a vacío. Se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice) eluyendo con EtOAc al 40% en éter pet. para proporcionar un aceite incoloro identificado como 1-(4-hidroximetil-bencil)-1H-pirazol (480 mg, rendimiento del 61%).

B. 1-(4-bromometil-bencil)-1H-pirazol

Se recogieron en DCM (15 ml) 1-(4-hidroximetil-bencil)-1H-pirazol (480 mg, 2,55 mmol) y trifenilfosfina (769 mg, 2,93 mmol). La solución resultante se enfrió en un baño de hielo antes de añadir en porciones tetrabromuro de carbono (930 mg, 2,81 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 18 hrs. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (30 ml) y se concentró a vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice) (20%-40% de EtOAc/éter pet.). El compuesto que contenía las fracciones se concentró a vacío para proporcionar un sólido blanquecino identificado como 1-(4-bromometil-bencil)-1H-pirazol (410 mg, rendimiento del 64%).

C. Éster etílico del ácido 3-amino-1-(4-pirazol-1-ilmetil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico y éster etílico del ácido 5-amino-1-(4-pirazol-1-ilmetil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

A éster etílico del ácido 5-amino-1H-pirazol-4-carboxílico (200 mg, 1,29 mmol) en acetonitrilo (7 ml) se le añadió carbonato potásico (356 mg, 2,58 mmol) y 1-(4-bromometil-bencil)-1H-pirazol (324 mg, 1,29 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 18 hrs. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con acetonitrilo:acetato de etilo:éter pet. 6:6:7 para proporcionar éster etílico del ácido 3-amino-1-(4-pirazol-1-ilmetil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (129 mg, rendimiento del 31%) y éster etílico de ácido 5-amino-1-(4-pirazol-1-ilmetil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (119 mg, rendimiento del 28%).

D. Ácido 3-amino-1-(4-pirazol-1-ilmetil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

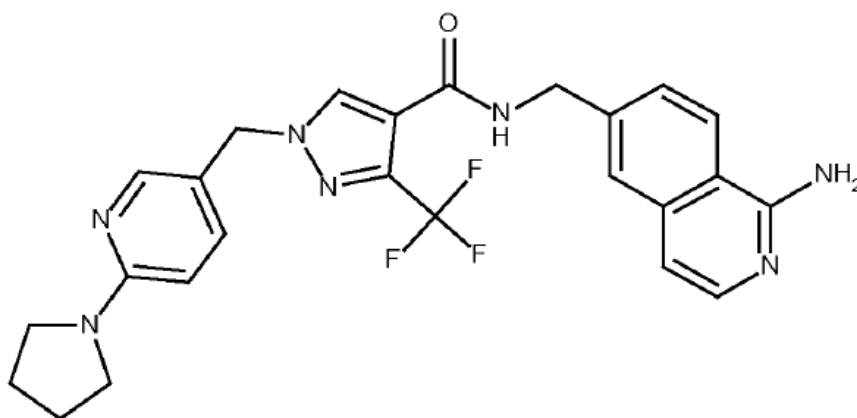
A éster etílico del ácido 3-amino-1-(4-pirazol-1-ilmetil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (119 mg, 0,37 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió hidróxido sódico (102 mg, 2,56 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 48 hrs. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío. El residuo bruto se disolvió en agua (2 ml) y el pH se ajustó a pH ~ 5 con HCl 2M (hasta que la mezcla de reacción se volvió opaca). Se añadió EtOAc y el sólido entró en la capa orgánica, pero no se disolvió. Se eliminó la capa acuosa y se filtró la capa orgánica para proporcionar un sólido blanquecino que se lavó con éter dietílico para proporcionar ácido 3-amino-1-(4-pirazol-1-ilmetil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

E. Sal de TFA de (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-amino-1-(4-pirazol-1-ilmetil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

A ácido 3-amino-1-(4-pirazol-1-ilmetil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (49,1 mg, 0,17 mmol) en diclorometano (15 ml) y DMF (2 ml) a 0°C se le añadió HOBt (26,8 mg, 0,20 mmol) y carbodiimida hidrosoluble (44,3 mg, 0,23 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadieron trietilamina (115 µl, 0,83 mmol) y 6-aminometil-isoquinolin-1-ilamina (28,6 mg, 0,17 mmol) y la reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 18 hrs. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó sal de TFA de (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-amino-1-(4-pirazol-1-ilmetil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico como un sólido blanco.

[M+H]⁺ = 453.

¹H RMN: (d6-DMSO), δ: 2,98 (1H, br s), 4,02 (2H, br s), 4,55 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,07 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,26 (1H, t, J= 2,0), 7,19-7,25 (5H, m), 7,44 (1H, d, 1,8Hz), 7,64 (1H, d, J= 7,0Hz), 7,68 (1H, dd, J= 8,7, 1,3 Hz), 7,79 (2H, dd, J= 9,0, 2,0Hz), 8,02 (1H, s), 8,49 (1H, d, J= 8,6Hz), 8,51 (1H, t, J= 5,7Hz), 8,93 (2H, br s), 12,84 (1H, br s).

EJEMPLO 24**(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico****A. 5-bromometil-2-fluoro-piridina**

Se disolvió 2-fluoro-5-metilpiridina (5,0 g, 45 mmol) en 1,2-dicloroetano (120 ml). A esta solución se le añadió N-bromosuccinimida (9,61 g, 54 mmol) y azobisisobutironitrilo (AIBN) (739 mg, 4,5 mmol). La reacción se agitó a reflujo. Después de 18 hrs, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (100 ml) y se lavó con agua (1x50 ml) y salmuera (1x30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente éter pet. al 95%, EtOAc al 5%, las fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío para dar un aceite amarillo identificado como 5-bromometil-2-fluoro-piridina (6,89 g, 36,25 mmol,

rendimiento del 81%).
 $[M+H]^+ = 192$.

B. Éster etílico del ácido 1-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disolvió 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,57 g, 7,53 mmol) en DMF (20 ml), se añadieron 5-bromometil-2-fluoro-piridina (1,3 g, 6,84 mmol) y carbonato de cesio (6,69 g, 20,53 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C. Después de 18 hrs, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml). Esta solución se lavó con agua (1x30 ml) y salmuera (1x30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente éter pet. al 85%, EtOAc al 15%, las fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío para dar un sólido blanco identificado como éster etílico del ácido 1-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,26 g, 3,97 mmol, rendimiento del 58%).

C. Ácido 1-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disolvió éster etílico del ácido 1-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,26 g, 3,97 mmol) en THF (50 ml) y agua (5 ml) y se añadió hidróxido de litio (476 mg, 19,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C. Después de 18 hrs, el disolvente se concentró a vacío y el residuo se recogió en EtOAc (50 ml), la capa acuosa se separó y se acidificó con HCl 1M a pH 2 y se extrajo con CHCl_3 (3x50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (1x30 ml) y salmuera (1x30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a vacío para dar un aceite incoloro identificado como ácido 1-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (980 mg, 3,39 mmol, rendimiento del 85%).
 $[M+H]^+ = 290$.

D. Ácido 1-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disolvió ácido 1-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (300 mg, 1,04 mmol) en dioxano (25 ml) y pirrolidina (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C. Después de 18 hrs, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml). Esta solución se lavó con agua (1x30 ml) y salmuera (1x30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente AcOH al 1%, MeOH al 9%, CHCl_3 al 90%, las fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío para dar un sólido espumoso blanco identificado como ácido 1-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (267 mg, 0,785 mmol, rendimiento del 76%).
 $[M+H]^+ = 341$.

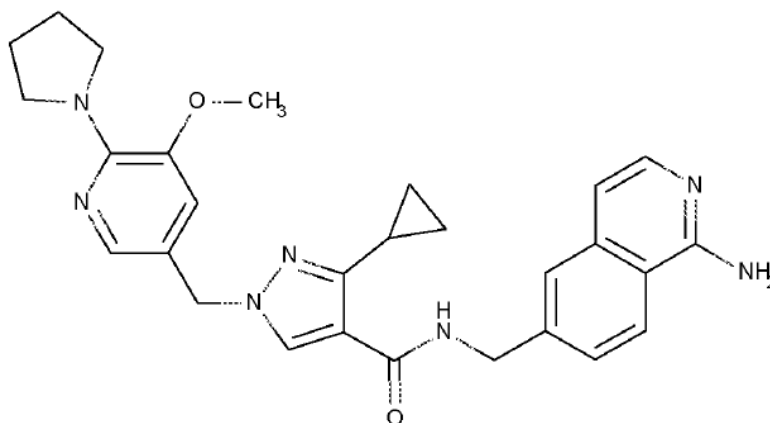
E. (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disolvió ácido 1-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (180 mg, 0,53 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) y DMF (2,5 ml). Esta solución se enfrió a 0°C. Se añadió 6-aminometil-isoquinolin-1-ilamina.HCl (122 mg, 0,58 mmol) seguido de HOBt (77 mg, 0,58 mmol) y trietilamina (161 mg, 1,58 mmol). A continuación, se añadió carbodiimida hidrosoluble (122 mg, 0,63 mmol). Después de 18 hrs a una temperatura de 0°C hasta ta, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (100 ml) e isopropanol (10 ml) y se lavó con NaHCO_3 (1x30 ml), agua (1x30 ml) y salmuera (1x30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío, lo que dio un aceite amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente MeOH al 15%, CHCl_3 al 85%, las fracciones se combinaron y se evaporaron a vacío para dar un sólido blanco. El residuo se trató con HCl en metanol (4 ml), el disolvente se evaporó a vacío y el residuo se liofilizó a partir de agua/acetonitrilo para dar un sólido blanco identificado como (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (135 mg, 0,254 mmol, rendimiento del 48%).
 $[M+H]^+ = 496$.

^1H RMN: (d_6 -DMSO δ : 2,01 (4H, t, J= 6,0Hz), 3,47 (4H, t, J= 6,3Hz), 4,59 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,45 (2H, s), 7,10 (1H, d, J= 9,0Hz), 7,20 (1H, d, J= 7,1Hz), 7,70 (2H, dd, J= 1,2 and 8,3Hz), 7,81 (1H, s), 7,94 (1H, d, J= 8,8Hz), 8,15 (1H, s), 8,58 (1H, d, J= 8,7Hz), 8,64 (1H, s), 9,17-9,20 (2H, m), 13,30 (1H, s).

EJEMPLO 25

(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-ciclopropil-1-(5-metoxi-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico

**A: (6-cloro-5-metoxi-piridin-3-il)-metanol**

A una solución en agitación de éster metílico del ácido 6-cloro-5-metoxi-nicotínico (0,5 g, 2,48 mmol) en THF anhidro (20 ml) enfriado a 0°C en atmósfera de nitrógeno, se le añadió LiAlH₄ (104 mg, 2,728 mmol). La reacción se dejó calentar a ta durante 2 hrs. La reacción se enfrió a 0°C y se interrumpió con agua (5 ml). Se añadió tartrato de sodio y potasio (sal de Rochelle) para ayudar a romper la suspensión. La mezcla se filtró a través de Celite, lavándola bien con agua (20 ml) y acetato de etilo (100 ml). El filtrado se recogió y se separaron las capas. La fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice) eluyendo en gradientes escalonados hasta un 40% de éter pet., 60% de acetato de etilo. Las fracciones puras se concentraron, lo que proporcionó el compuesto del título (6-cloro-5-metoxi-piridin-3-il)-metanol como un sólido blanco (360 mg, 2,074 mmol, rendimiento del 84%).

[M+H]⁺ = 174.

B. 5-bromometil-2-cloro-3-metoxi-piridina

En atmósfera de N₂, se disolvieron en DCM seco (5 ml) (6-cloro-5-metoxi-piridin-3-il)-metanol (360 mg, 2,074 mmol) y trifetilfosfina (626 mg, 2,385 mmol). La solución resultante se enfrió en un baño de hielo antes de añadir en porciones tetrabromuro de carbono (756 mg, 2,281 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 18 hrs. La mezcla se diluyó con diclorometano (30 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (30 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice) eluyendo en gradientes escalonados hasta un 85% de éter pet., 15% de acetato de etilo. El compuesto que contenía las fracciones se concentró a vacío para proporcionar un aceite incoloro identificado como 5-bromometil-2-cloro-3-metoxi-piridina (220 mg, 0,93 mmol, rendimiento del 45%).

[M+H]⁺ = 238.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,97 (3H, s), 4,47 (2H, s), 7,25 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,0 Hz).

C. Éster etílico del ácido 1-(6-cloro-5-metoxi-piridin-ilmetil-3)-3-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se recogió éster etílico del ácido 3-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico (60 mg, 0,333 mmol) en DMF (2 ml) y se trató con carbonato potásico (91 mg, 0,660 mmol). Se añadió 5-bromometil-2-cloro-3-metoxi-piridina (78 mg, 0,330 mmol) y la reacción se agitó a ta durante el fin de semana. Se añadieron acetato de etilo (60 ml) y agua (20 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 15 ml), salmuera (10 ml), se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice) eluyendo en gradientes escalonados hasta un 60% de éter pet., 40% de acetato de etilo. Se aisló éster etílico del ácido 1-(6-cloro-5-metoxi-piridin-3-ilmetil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico como un aceite incoloro que solidificó después de reposar hasta dar un sólido blanco (78 mg, 0,232 mmol, rendimiento del 70%).

[M+H]⁺ = 336.

D. Éster etílico del ácido 3-ciclopropil-1-(5-metoxi-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico

Se calentó una suspensión de éster etílico del ácido 1-(6-cloro-5-metoxi-piridin-3-ilmetil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico (78 mg, 0,232 mmol) en pirrolidina (763 µl, 9,282 mmol) y 1,4-dioxano (300 µl) a 90°C durante la noche. A continuación, la reacción se enfrió y se recogió en acetato de etilo (20 ml), se añadió NaHCO₃ (10 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice) eluyendo en gradientes escalonados hasta un 60% de éter pet., 40% de acetato de etilo. Se aisló éster etílico del ácido 3-ciclopropil-1-(5-metoxi-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico como un aceite incoloro (85 mg, 0,229 mmol, rendimiento del 98%). [M+H]⁺ = 371.

E. Ácido 3-ciclopropil-1-(5-metoxi-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico

A éster etílico del ácido 3-ciclopropil-1-(5-metoxi-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico (85 mg, 0,229 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió hidróxido sódico (92 mg, 2,295 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. A continuación, la reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se disolvió en agua (2 ml) y el pH se ajustó a pH ~ 4,7 con HCl 2M. La capa acuosa se lavó con cloroformo (3 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar el producto deseado ácido 3-ciclopropil-1-(5-metoxi-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico como un sólido blanco (60 mg, 0,175 mmol, rendimiento del 76%). [M+H]⁺ = 343.

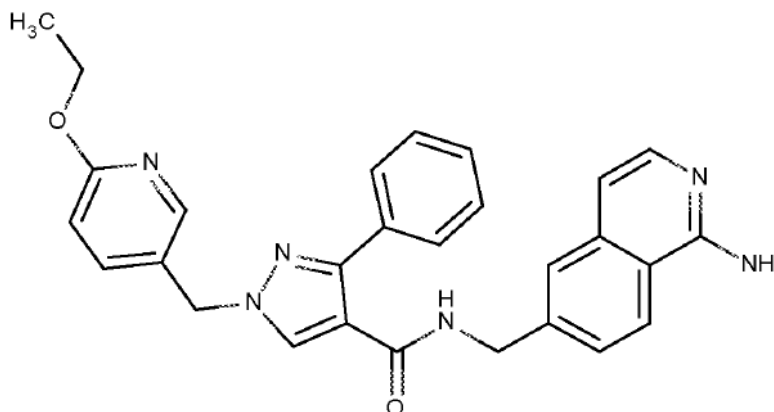
F. Clorhidrato de (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-ciclopropil-1-(5-metoxi-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico

A ácido 3-ciclopropil-1-(5-metoxi-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico (60 mg, 0,175 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0°C se le añadió HOBt (28 mg, 0,210 mmol) y 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida (47 mg, 0,245 mmol). Después de 10-15 min, se añadió trietilamina (122 µl, 0,876 mmol) y 6-(aminometil)isoquinolin-1-amina (30 mg, 0,175 mmol). Se añadió DMF (3 ml) para facilitar la solubilidad y la reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (50 ml) y se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (5 x 20 ml), seguido de salmuera (15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice) eluyendo en gradientes escalonados hasta un 3,5% de metanol, 95,5% de diclorometano, 1% de NH₄OH. El producto se trató con HCl/dioxano durante 30 min, se concentró a vacío y se liofilizó en acetonitrilo/agua. Se aisló (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-ciclopropil-1-(5-metoxi-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sal de clorhidrato como un sólido blanco (50 mg, 0,088 mmol, rendimiento del 99%). [M+H]⁺ = 498.

¹H RMN (d6-DMSO): 0,75-0,79 (2H, m), 0,81-0,87 (2H, m), 1,11-1,95 (4H, m), 2,57-2,63 (1H, m), 3,77 (4H, br.s), 3,86 (3H, s), 4,58 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,19 (2H, s), 7,21 (1H, d, J= 7,0Hz), 7,41 (1H, d, J= 1,3Hz), 7,54 (1H, d, J= 1,0Hz), 7,67-7,69 (1H, m), 7,69-7,72 (1H, m), 7,80 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,59 (1H, d, J= 8,6Hz), 8,79 (1H, t, J= 5,8Hz), 9,17 (2H, br.s), 13,39 (1H, s).

EJEMPLO 26

(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(6-etoxi-piridin-3-ilmetil)-3-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico



A: 5-clorometil-2-fluoro-piridina

Se cargó un matraz de 500 ml con 2-fluoro-5-metilpiridina (23,42 g, 211 mmol), 1-cloropirrolidina-2,5-diona (42,2 g, 316 mmol), peroxianhidrido benzoico (1,361 g, 4,22 mmol), ácido acético (1 ml, 17,47 mmol) y acetonitrilo (132 ml, 2.527 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo, lo que dio una solución amarillo claro que se dejó a reflujo durante 5 hrs. La mezcla de reacción se enfrió y se inactivó con agua (20 ml), seguido de acetato de etilo (30 ml) y salmuera (30 ml). Las dos fases se separaron y la fracción acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron para dar una suspensión viscosa de color naranja. El producto se trituró con DCM (100 ml) y el sólido resultante se eliminó por filtración. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar un aceite de color naranja claro. El producto bruto se dividió en dos lotes de 19 g y se purificó en una columna de sílice de 330 g, el líquido se cargó en DCM y se eluyó en gradiente con acetato de etilo-isohexano (5:95). El producto que contenía las fracciones se combinó y se evaporó a vacío para dar un aceite claro casi incoloro identificado como 5-(clorometil)-2-fluoropiridina (14,6 g, 99 mmol, rendimiento del 46,9%).

$[M+H]^+ = 146$.

B. Éster etílico del ácido 1-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución en agitación de 5-(clorometil)-2-fluoropiridina (750 mg, 5,15 mmol) y 3-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1.114 mg, 5,15 mmol) en DMF (15 ml) se añadió K_2CO_3 (1.424 mg, 10,30 mmol) y se agitó a TA durante el fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (100 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y el material bruto se evaporó directamente sobre sílice. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (columna de 40 g, 0%-60% de (EtOAc:MeCN 3:1) en isohexanos). Se aisló éster etílico del ácido 1-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,69 g, 4,16 mmol, rendimiento del 81%) en forma de sólido ceroso después de reposar, como una mezcla de regioisómeros. El material se utilizó directamente en la siguiente etapa.

$[M+H]^+ = 326$.

C: Ácido 1-(6-etoxi-piridin-3-ilmetil)-3-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico

A un vial de microondas en agitación que contenía etanol (3 ml) se le añadió etóxido sódico (586 mg, 8,61 mmol) y éster etílico del ácido 1-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (700 mg, 2,152 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se diluyó con EtOAc (100 ml), NH_4Cl (sat., 10 ml) y agua (100 ml). La fracción orgánica se lavó con salmuera (100 ml), y se eliminó el disolvente. El material bruto se recogió en THF (10 ml) y MeOH (3 ml) y, a continuación, se añadió NaOH 2M (2.152 μ l, 4,30 mmol) y se dejó a TA durante 2 hrs. La mezcla de reacción se acidificó a ~ pH 5 con HCl 1M y el producto se extrajo en EtOAc (2 x 30 ml). La fracción orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se eliminó el disolvente. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (columna de 40 g, 0%-70% de (EtOAc:MeCN 3:1, ácido acético al 1%) en isohexanos) para proporcionar ácido 1-((6-etoxipiridin-3-il)metil)-3-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (65 mg, 0,191 mmol, rendimiento del 9%) como un sólido blanco.

$[M+H]^+ = 324$.

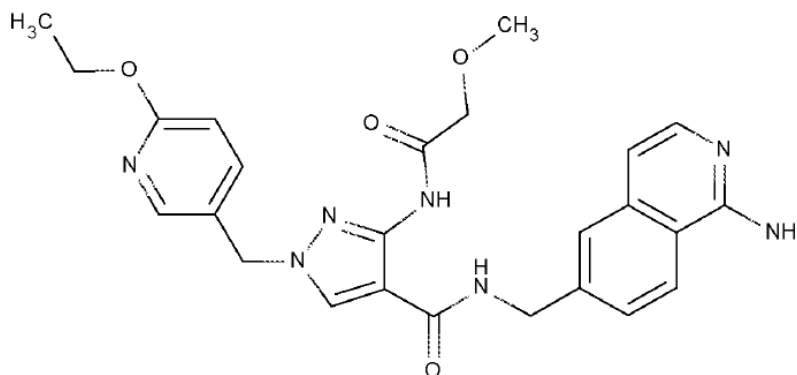
D: (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(6-etoxi-piridin-3-ilmetil)-3-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución en agitación de ácido 1-((6-etoxipiridin-3-il)metil)-3-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (65 mg, 0,201 mmol) y 6-(aminometil)isoquinolin-1-amina.2HCl (49,5 mg, 0,201 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (140 μ l, 0,804 mmol) y HATU (84 mg, 0,221 mmol) y se dejó a TA durante 2 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con NaOH (2M, 20 ml) y, a continuación, con salmuera (2 x 40 ml). La fracción orgánica se preabsorbió directamente sobre sílice y se purificó mediante cromatografía (columna de 12 g, 0%-7% de MeOH (NH_3 al 1%) en DCM) para proporcionar la base libre del compuesto del título (54,2 mg, 0,100 mmol, rendimiento del 49,7%) como un polvo blanco. El sólido se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 5 ml) a alto vacío para eliminar la N,N-diisopropiletilamina residual antes de la formación de la sal. El material se suspendió en DCM (3 ml) y se añadió HCl 4M en dioxano (27,1 μ l, 0,109 mmol, 1 eq). El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se suspendió en agua (3 ml) y, a continuación, se liofilizó durante la noche para dar (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(6-etoxi-piridin-3-ilmetil)-3-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sal HCl, como un sólido blanco (54,2 mg, 0,100 mmol, rendimiento del 49,7%).

$[M+H]^+ = 479,3$.

EJEMPLO 27

(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(6-etoxi-piridin-3-ilmetil)-3-12-metoxi-acetilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico

**A. Éster etílico del ácido 3-amino-1-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico 1132-1135**

A una solución en agitación de éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirazol-4-carboxílico (1,785 g, 11,51 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió etóxido sódico (1,566 g, 23,01 mmol). Después de 5 min, se añadió una solución de 5-(clorometil)-2-fluoropiridina (1,675 g, 11,51 mmol) en EtOH (3 ml) y la reacción se calentó a 80°C. Después de 90 min, la mezcla de reacción se redujo de volumen a vacío y, a continuación, se diluyó con EtOAc (200 ml) y agua (100 ml). La fracción orgánica se aisló y se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se eliminó el disolvente. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (columna de 80 g, lentamente 0%-40% de (EtOAc:MeCN 3:1) en isohexanos). Se aisló el regioisómero no deseado éster etílico del ácido 5-amino-1-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico a partir del primer conjunto de fracciones (768 mg, 2,76 mmol, rendimiento del 24%) como un aceite que solidificó hasta dar un sólido ceroso después de reposar. Se aisló el isómero deseado éster etílico del ácido 3-amino-1-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico (712 mg, 2,61 mmol, rendimiento del 22,7%) como un sólido ceroso a partir del segundo conjunto de fracciones.

$[M+H]^+ = 265$.

B. Ácido 3-amino-1-(6-etoxi-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico

A un vial de microondas que contenía EtOH (5 ml) se le añadió NaH (260 mg, 6,51 mmol) y se dejó en agitación durante 10 min. A esto se le añadió una suspensión de 3-amino-1-((6-fluoropiridin-3-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (430 mg, 1,627 mmol) en EtOH (4 ml). La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 90°C durante la noche. Se añadió NaOH (2M, 2 ml) y se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en agua (10 ml) y el pH se ajustó a pH 5, a continuación, se extrajo con EtOAc (10 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se evaporaron. El material bruto se purificó mediante cromatografía (columna de 12 g, 0%-70% de (EtOAc:MeCN 3:1, ácido acético al 1% en isohexanos) para proporcionar ácido 3-amino-1-((6-etoxipiridin-3-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico (195 mg, 0,736 mmol, rendimiento del 45,2%) como un polvo blanco después de destilar azeotrópicamente con tolueno (2 x 20 ml).

$[M+H]^+ = 263$.

C. Ácido 1-((6-etoxipiridin-3-il)metil)-3-(2-metoxiacetamido)-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución en agitación de ácido 3-amino-1-((6-etoxipiridin-3-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico (142 mg, 0,541 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (142 µl, 0,812 mmol) y cloruro de 2-metoxiacetilo (54,5 µl, 0,596 mmol) y se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó para eliminar el DCM. El residuo bruto se sometió a ultrasonidos en agua (10 ml). Se añadió ácido clorhídrico (2M, 1 ml) y el producto se extrajo en EtOAc (30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar ácido 1-((6-etoxipiridin-3-il)metil)-3-(2-metoxiacetamido)-1H-pirazol-4-carboxílico como un sólido amarillo (160 mg, 0,469 mmol, rendimiento del 87%).

$[M+H]^+ = 335$.

D. Clorhidrato de (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-((6-etoxi-piridin-3-ilmetil)-3-(2-metoxi-acetilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico

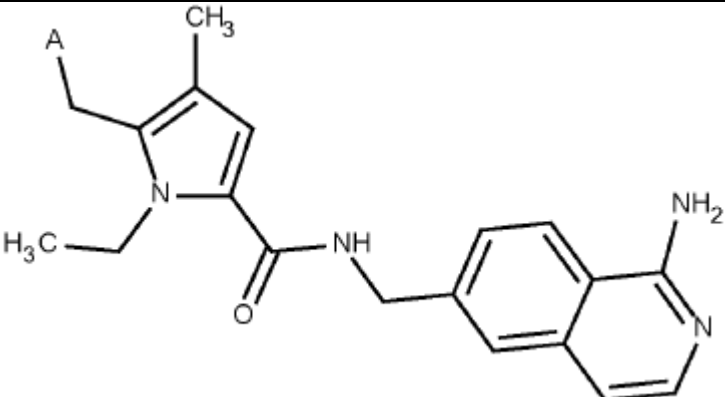
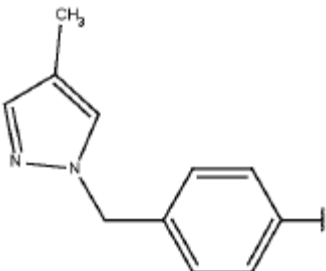
A una solución en agitación de ácido 1-((6-etoxipiridin-3-il)metil)-3-(2-metoxiacetamido)-1H-pirazol-4-carboxílico (81,0 mg, 0,242 mmol), diclorhidrato de 6-(aminometil)isoquinolin-1-amina (65,6 mg, 0,267 mmol) y HATU (111 mg, 0,291 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió trietilamina (135 μ l, 0,969 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con NaOH 2M (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (columna de 4 g, 0%-5% de MeOH en DCM y Et_3N al 1%) para proporcionar el producto deseado en forma de base libre. El producto se disolvió en DCM (1 ml), se añadió HCl 4M en dioxano (79 μ l, 0,315 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 15 min. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar clorhidrato de (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-((6-etoxi-piridin-3-ilmetil)-3-(2-metoxi-acetilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico (47,5 mg, 0,089 mmol, rendimiento del 36,5%) como un sólido blanco.

[M+H] = 490.

RMN (d_6 -DMSO): 1,31 (3H, t, J= 7,0Hz), 3,36 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,30 (2H, q, J= 7,0Hz), 4,60 (2H, d, J= 5,9Hz), 5,27 (2H, s), 6,83 (1H, dd, J= 0,7, 8,5Hz), 7,17 (1H, d, J= 6,8Hz), 7,60-7,72 (3H, m), 7,73-7,78 (1H, m), 8,17-8,27 (2H, m), 8,40-8,50 (3H, m), 8,83 (1H, t, J= 6,0Hz), 10,51 (1H, s), 12,74 (1H, s).

Los compuestos de las siguientes tablas se sintetizaron como se describe para los Ejemplos 1-3 y 6-27 y los Ejemplos de Referencia 4 y 5.

Tabla 1

			
Número de ejemplo	A	PM de la base libre	[M+H] ⁺
28		492,6	493

(continúa)

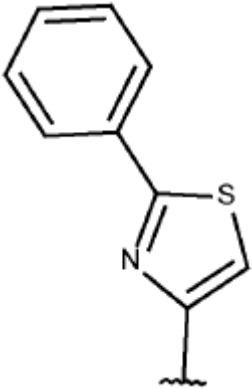
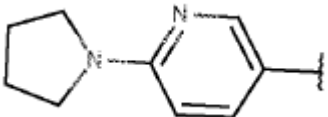
29		481,6	482
30		468,6	469

Tabla 2

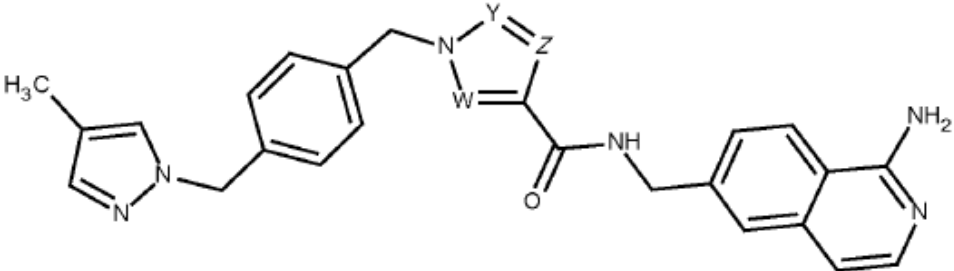
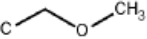
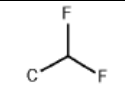
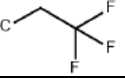
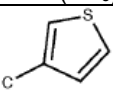
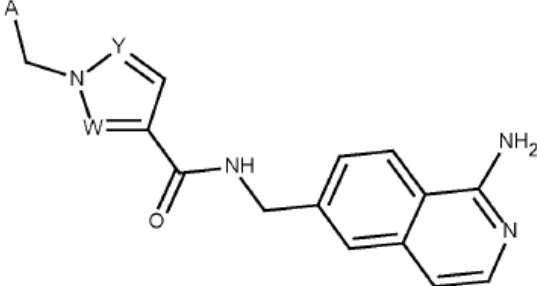
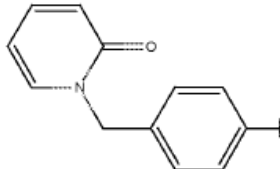
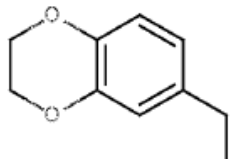
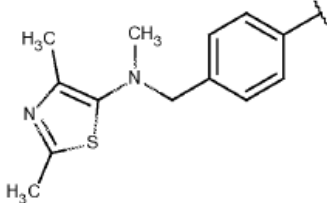
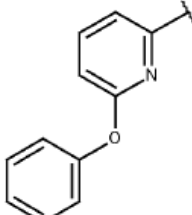
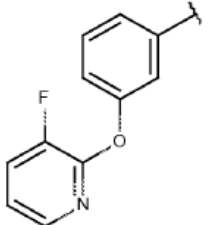
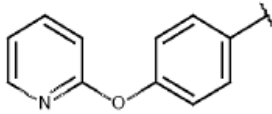
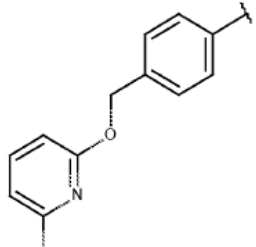
					
Número de ejemplo	W	Z	Y	PM de la base libre	[M+H] ⁺
31	CH	CH	N	451,5	452
32	CH	N	CH	451,5	452
33	CH	N	N	452,5	453
34	C-CH ₃	C-CH ₃	N	479,6	480
35	CH	C-Ph	N	527,6	528
36	CH	C-CF ₃	N	519,5	520
37	CH	C-NH ₂	N	466,5	467
38	CH		N	495,6	496
39	CH		N	501,5	502
40	CH		N	533,6	268 [M+2H]/2
41	CH	C-CON(CH ₃) ₂	N	522,6	523
42	CH		N	533,7	534
43	CH	C-Cl	N	486,0	486

Tabla 3

					
Número de ejemplo	A	W	Y	PM de la base libre	[M+H] ⁺
44		C-CH ₃	C-CH ₃	491,6	492
45		CH	N	429,5	430
46		CH	N	511,6	513
47		CH	N	450,5	451
48		CH	N	468,5	469
49		CH	N	450,6	451
50		CH	N	482,5	483

(continúa)

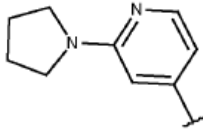
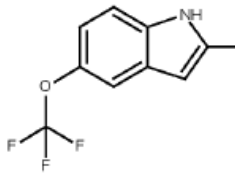
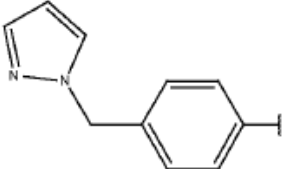
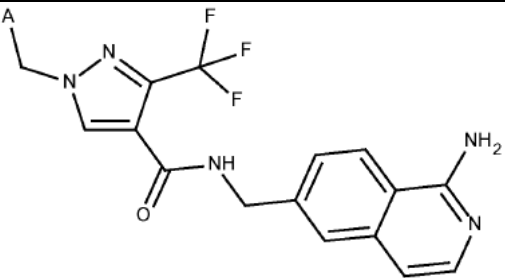
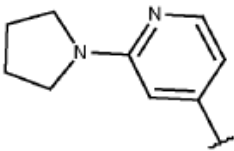
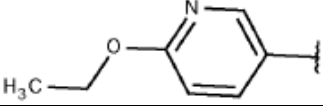
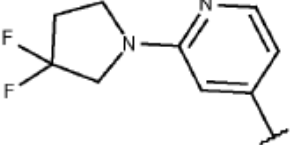
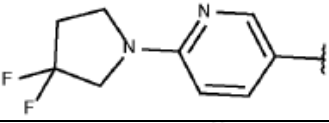
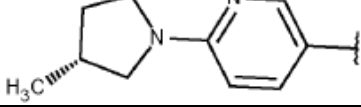
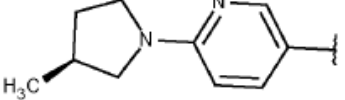
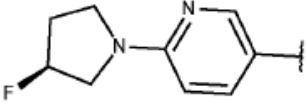
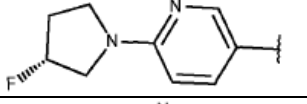
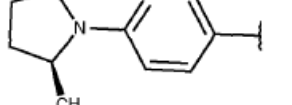
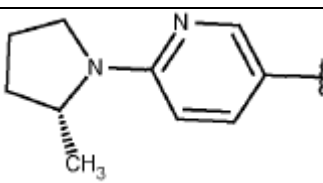
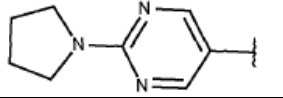
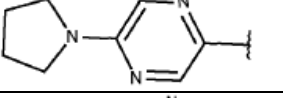
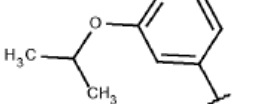
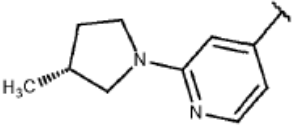
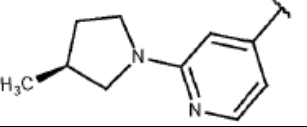
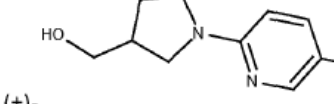
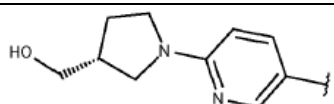
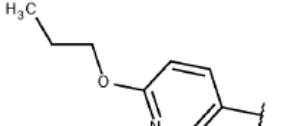
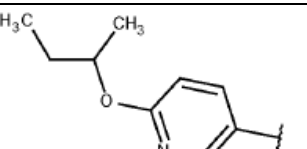
51		C- CF ₃	N	495,5	496
52		CH	N	480,4	481
53		C- NH ₂	N	452,5	453

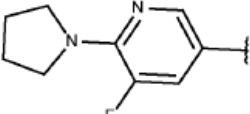
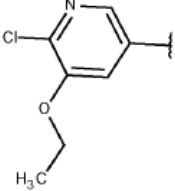
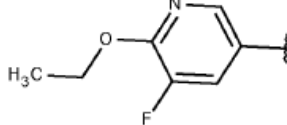
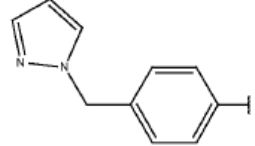
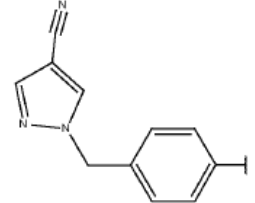
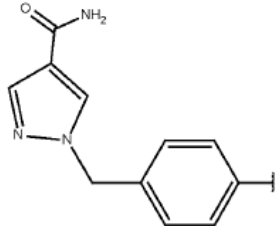
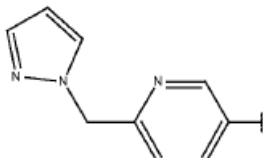
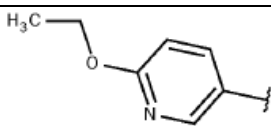
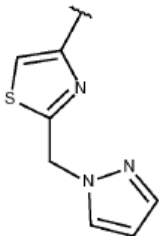
Tabla 4

			
Número de ejemplo	A	PM de la base libre	[M+H] ⁺
54		495,5	496
55		470,5	471
56		531,5	532
57		531,5	532
58		509,5	510
59		509,5	510

(continúa)

60		513,5	514
61		513,5	514
62		509,5	510
63		509,5	510
64		496,5	497
65		496,5	497
66		484,5	485
67		509,5	510
68		509,5	510
69		525,5	526
70		525,5	526
71		484,5	485
72		498,5	499

(continúa)

73		513,5	514
74		504,9	505
75		488,4	489
76		505,5	506
77		530,5	531
78		548,5	549
79		506,5	507
80		470,5	471
81		512,5	513

(continúa)

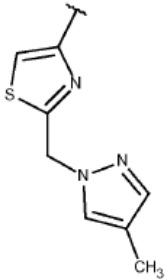
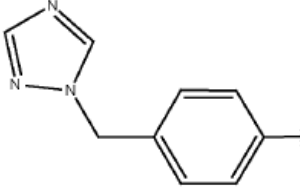
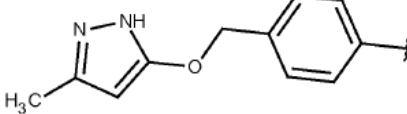
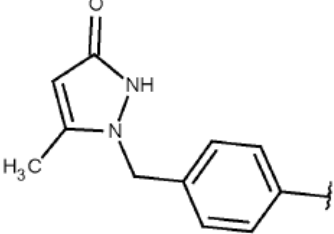
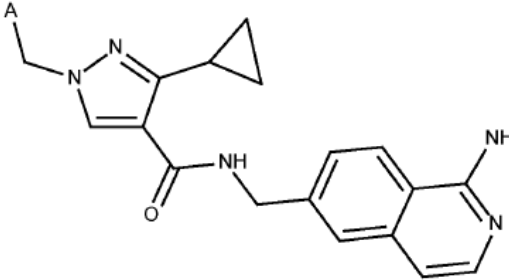
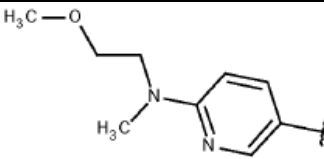
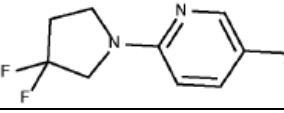
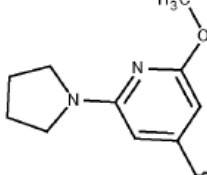
82		526,5	527
83		506,5	507
84		535,5	536
85		535,5	536

Tabla 5

			
Número de ejemplo	A	PM de la base libre	[M+H] ⁺
86		485,6	486
87		503,6	504
88		497,6	498

(continúa)

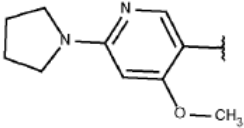
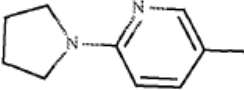
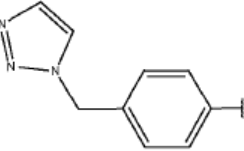
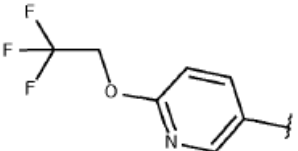
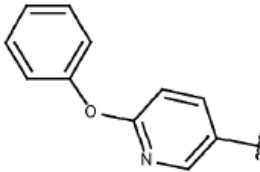
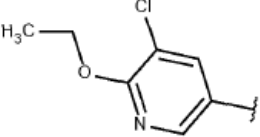
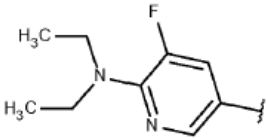
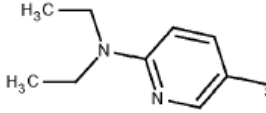
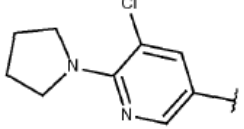
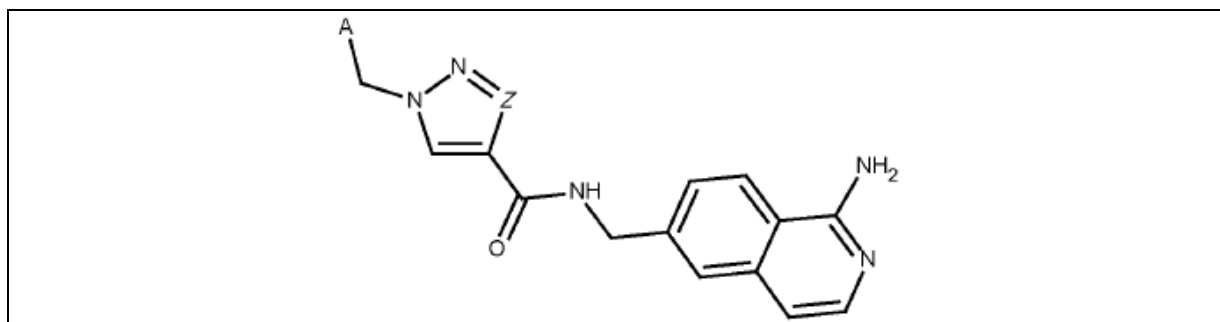
89		497,6	498
90		467,6	468
91		478,6	479
92		496,5	497
93		490,6	491
94		477	477
95		487,6	488
96		469,6	470
97		502,0	502

Tabla 6



(continúa)

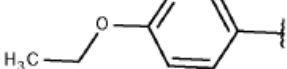
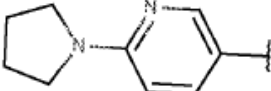
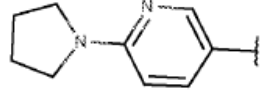
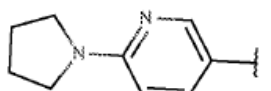
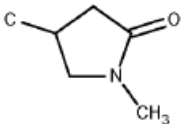
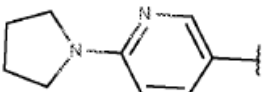
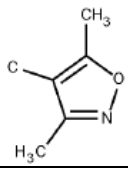
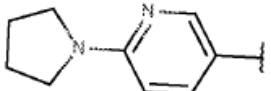
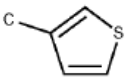
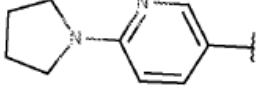
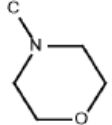
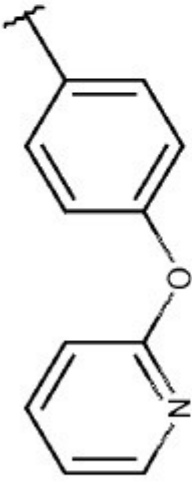
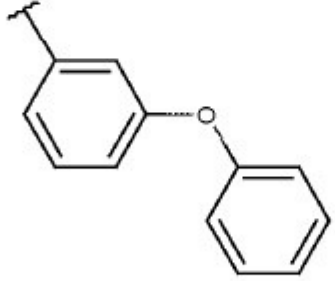
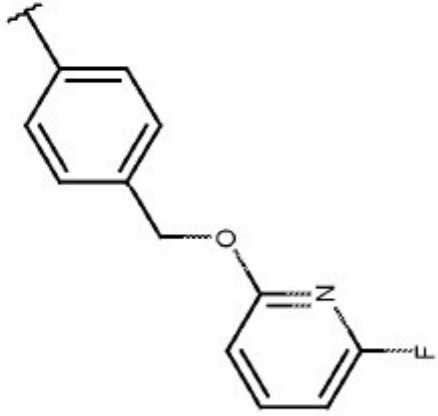
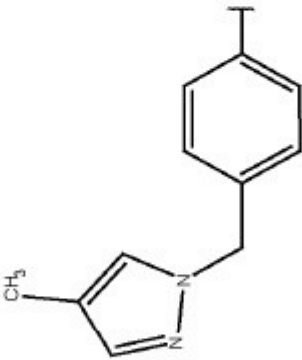
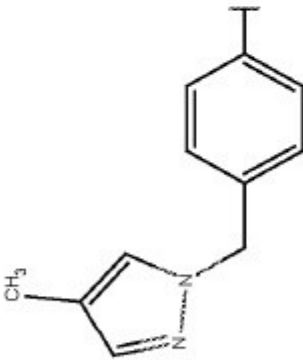
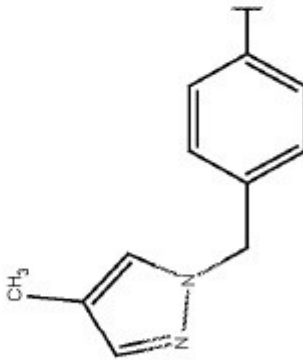
Número de ejemplo	A	Z	PM de la base libre	[M+H] ⁺
98		C-NH ₂	417,5	418
99		C-NH ₂	442,5	443
100		C-N(CH ₃) ₂	470,6	471
101			524,6	525
102			522,6	523
103			509,6	256 [M+2H]/2
104			512,6	513

Tabla 7

Número de ejemplo	A	V	U	Z	PM de base libre	[M+H] ⁺			
105		N	CH	CH	485,6	486			
106		N	CH	CH	442,5	443			

Número de ejemplo	A	V	U	Z	PM de base libre	[M+H] ⁺
107		N	CH	CH	424,5	425
108		N	CH	CH	423,5	424
109		N	CH	CH	456,5	457

Número de ejemplo	A	V	U	Z	PM de base libre	[M+H] ⁺
110		CH	C-CH ₃	C-CF ₃	506,5	507
111		CH	N	C-CF ₃	493,5	494
112		CH	CH	C-CF ₃	492,5	493,1

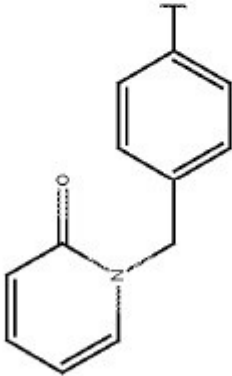
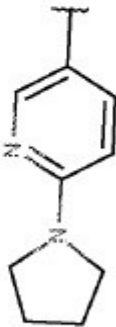
Número de ejemplo	A	V	U	Z	PM de base libre	[M+H] ⁺
113		CH	N	C-NH ₂	453,5	454
114		N	CH	C-CF ₃	469,5	470

Tabla 8

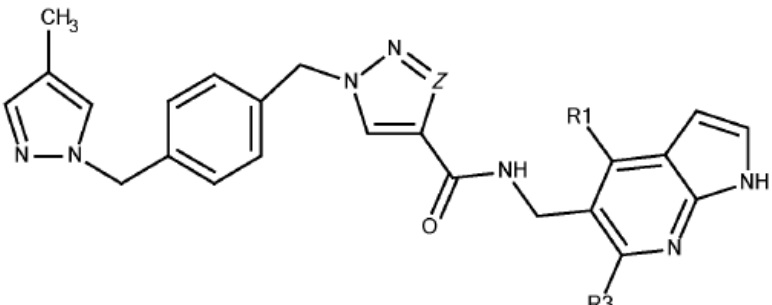


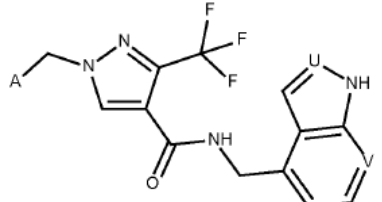
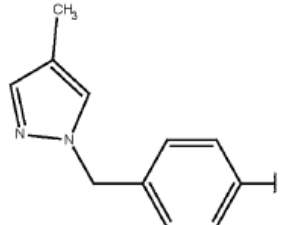
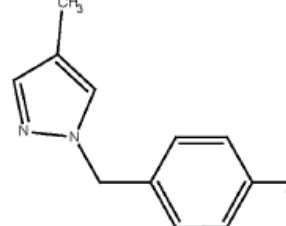
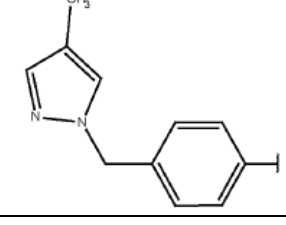
					
Número de ejemplo	R1	R3	Z	PM de la base libre	[M+H] ⁺
115	H	H	N	426,5	427
116	H	CH ₃	N	440,5	441
117	H	H	CH	425,5	426
118	CH ₃	CH ₃	CH	453,5	454
119	CH ₃	CH ₃	C-CF ₃	521,5	522
120	H	H		465,6	466
121	H	H	C-CF ₃	493,5	494
122	CH ₃	CH ₃		493,6	494

Tabla 9

					
Número de ejemplo	A	U	V	PM de la base libre	[M+H] ⁺
123		CH	CH	492,5	493
124		N	CH	493,5	494
125		CH	N	493,5	494

(continúa)

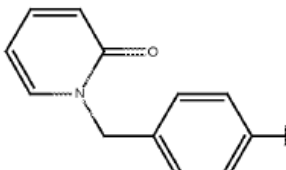
126		N	CH	506,5	507
-----	---	---	----	-------	-----

Tabla 10

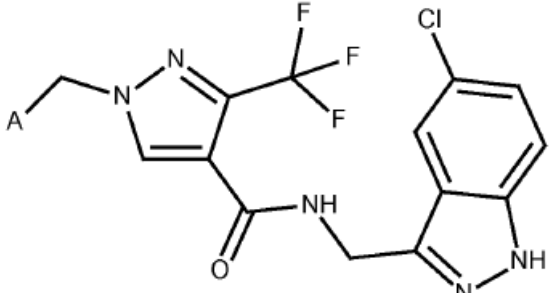
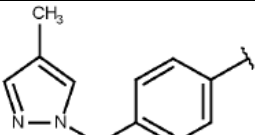
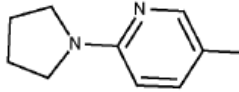
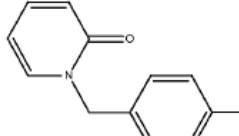
			
Número de ejemplo	A	PM de la base libre	[M+H] ⁺
127		527,9	528
128		503,9	504
129		540,9	541

Tabla 11

Nº de ejemplo	Nombre
28	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-etil-4-metil-5-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-2-carboxílico
29	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-etil-4-metil-5-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirrol-2-carboxílico
30	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-etil-4-metil-5-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-2-carboxílico
31	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
32	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-imidazol-4-carboxílico
33	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
34	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3,5-dimetil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
35	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico
36	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
37	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-amino-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico

(continúa)

38	carboxílico (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-metoximetil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-
39	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-difluorometil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
40	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
41	4-[(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida] 3-dimetilamida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-3,4-dicarboxílico
42	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-tiofen-3-il-1H-pirazol-4-carboxílico
43	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-cloro-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
44	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirrol-3-carboxílico
45	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-1H-pirazol-4-carboxílico
46	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(4-[(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-metil-amino]-metil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
47	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(6-fenoxi-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico
48	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[3-(3-fluoro-piridin-2-iloxi)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
49	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(piridin-2-iloxi)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
50	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(6-fluoro-piridin-2-iloximetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
51	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-ilmetil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
52	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(5-trifluorometoxi-1H-indol-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico
53	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 5-amino-1-(4-pirazol-1-ilmetil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico
54	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
55	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(6-etoxi-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
56	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
57	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
58	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[6-((R)-3-metil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
59	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[6-((S)-3-metil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
60	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
61	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[6-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
62	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[6-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
63	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[6-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
64	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-5-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
65	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(5-pirrolidin-1-il-pirazin-2-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
66	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(2-Isopropoxi-piridin-4-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
67	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[2-((R)-3-metil-pirrolidin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
68	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[2-((S)-3-metil-pirrolidin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico

(continúa)

69	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[6-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
70	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[6-((R)-3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
71	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(6-propoxi-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
72	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(6-sec-butoxi-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
73	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(5-fluoro-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
74	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(6-cloro-5-etoxi-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
75	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(6-etoxi-5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
76	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(4-pirazol-1-ilmetil-bencil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
77	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-ciano-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
78	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-carbamoil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
79	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(6-pirazol-1-ilmetil-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
80	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(2-etoxi-piridin-4-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
81	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(2-pirazol-1-ilmetil-tiazol-4-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
82	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[2-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-tiazol-4-ilmetil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
83	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-bencil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
84	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(5-metil-2H-pirazol-3-iloximetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
85	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
86	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-ciclopropil-1-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-piridin-3-ilmetil}-1H-pirazol-4-carboxílico
87	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-ciclopropil-1-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirazol-4-carboxílico
88	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-ciclopropil-1-(2-metoxi-6-pirrolidin-1-il-piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico
89	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-ciclopropil-1-(4-metoxi-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico
90	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-ciclopropil-1-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico
91	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-ciclopropil-1-(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico
92	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-ciclopropil-1-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirazol-4-carboxílico
93	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-ciclopropil-1-(6-fenoxi-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico
94	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(5-cloro-6-etoxi-piridin-3-ilmetil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico
95	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-ciclopropil-1-(6-dietilamino-5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico
96	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-ciclopropil-1-(6-dietilamino-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico
97	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(5-cloro-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico
98	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-amino-1-(6-etoxi-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico
99	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-amino-1-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico

(continúa)

100	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-dimetilamino-1-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico
101	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-(1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-il)-1-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico
102	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico
103	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 1-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-tiofen-3-il-1H-pirazol-4-carboxílico
104	(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida del ácido 3-morfolin-4-il-1-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico
105	(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amida del ácido 1-(4-[(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-metil-amino]-metil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
106	(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amida del ácido 1-[3-(3-fluoro-piridin-2-iloxi)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
107	(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(Piridin-2-iloxi)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
108	(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amida del ácido 1-(3-fenoxi-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico
109	(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(6-fluoro-piridin-2-iloximetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
110	(2-metil-1H-indol-5-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
111	(1H-indazol-5-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
112	(1H-indol-5-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
113	(1H-indazol-4-ilmetil)-amida del ácido 3-amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
114	(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amida del ácido 1-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
115	(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
116	(6-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
117	(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
118	(4,6-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
119	(4,6-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
120	(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amida del ácido 3-ciclopropil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
121	(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
122	(4,6-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amida del ácido 3-ciclopropil-1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
123	(1H-indol-4-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
124	(1H-indazol-4-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
125	(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
126	(1H-indazol-4-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
127	(5-cloro-1H-indazol-3-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
128	(5-cloro-1H-indazol-3-ilmetil)-amida del ácido 1-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
129	(5-cloro-1H-indazol-3-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico

Tabla 12

Datos de RMN de los ejemplos (disolvente d6 DMSO)	
Nº de ejemplo	Desplazamiento químico (ppm)
28	0,94 (3H, t, J = 7,0Hz), 1,98 (3H, s), 2,00 (3H, s), 3,93 (2H, s), 4,15 (2H, q, J = 6,9Hz), 4,49 (2H, d, J = 6,0Hz), 5,17 (2H, s), 6,70 (2H, s, br), 6,73 (1H, s), 6,84 (1H, d, J = 5,7Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,22 (1H, s), 7,37 (1H, dd, J = 8,6, 1,6Hz), 7,45-7,55 (2H, m), 7,75 (1H, d, J = 5,8Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,48 (1H, t, J = 6,1Hz),
29	1,10 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,08 (3H, s), 4,11 (2H, s), 4,41 (2H, q, J = 6,9Hz), 4,56 (2H, d, J = 6,0Hz), 6,74 (1H, s), 7,19 (1H, d, J = 6,9Hz), 7,26 (1H, s), 7,46-7,50 (3H, m), 7,59-7,70 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 1,7Hz); 7,86-7,94 (2H, m), 8,48 (1H, d, J = 8,7Hz), 8,57 (1H, t, J = 6,1Hz), 8,79 (2H, s), 12,93 (1H, s),
30	0,97 (3H, t, J = 6,9Hz), 1,86-1,95 (4H, m), 2,02 (3H, s), 3,29-3,34 (4H, m), 3,79 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 6,9Hz), 4,49 (2H, d, J = 6,0Hz), 6,35 (1H, d, J = 8,6Hz), 6,67-6,78 (3H, m), 6,84 (1H, d, J = 6,0Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,6, 2,5Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,6, 1,7Hz), 7,51 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 5,8Hz), 7,82-7,87 (1H, m), 8,12 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,47 (1H, t, J = 6,1Hz),
31	1,98 (3H, s), 4,53 (2H, d, J = 5,9Hz), 5,21 (2H, s), 5,32 (2H, s), 6,85 (2H, s, br), 6,87 (1H, s), 6,88-7,18 (2H, m), 7,22-7,25 (3H, m), 7,39 (1H, dd, J = 8,6, 1,5Hz), 7,51-7,54 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 5,9Hz), 7,92 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,26 (1H, s), 8,70 (1H, t, J = 5,9Hz),
33	1,98 (3H, s), 4,56 (2H, d, J = 6,2Hz), 5,22 (2H, s), 5,62 (2H, s), 6,79 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 5,8Hz), 7,19-7,23 (3H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,6, 1,6Hz), 7,52-7,54 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 5,8Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,65 (1H, s), 9,18 (1H, t, J = 6,2Hz),
35	1,98 (3H, s), 4,56 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,23 (2H, s), 5,37 (2H, s), 7,15 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,19 - 7,24 (3H, m), 7,28 - 7,37 (5H, m), 7,54 (1H, s), 7,65 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,70 (3H, dd, J = 3,1, 7,2 Hz), 7,76 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,62 (2H, s), 8,78 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,07 (1H, brs),
36	1,99 (3H, s), 4,51 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,23 (2H, s), 5,42 (2H, s), 6,73 (2H, br.s), 6,85 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,20 (1H, s), 7,22 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,6, 1,1 Hz), 7,54 (2H, br.s), 7,77 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,47 (1H, s), 8,88 (1H, t, J = 5,9 Hz),
37	1,99 (3H, s), 4,55 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,07 (2H, s), 5,22 (2H, s), 5,41 (2H, s), 7,15-7,29 (6H, m), 7,54 (1H, t, J = 0,9 Hz), 7,59-7,71 (2H, m), 7,75 (1H, s), 8,03 (1H, s), 8,46 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,53 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,64 (2H, s), 12,95 (1H, s),
38	1,99 (3H, t, J = 0,7 Hz); 3,22 (3H, s); 4,59 (4H, d, J = 15,7 Hz); 5,23 (2H, s); 5,31 (2H, s); 7,16 - 7,29 (6H, m); 7,55 (1H, t, J = 0,9 Hz); 7,69 (2H, td, J = 3,0 & 8,7 Hz); 7,81 (1H, d, J = 1,6 Hz); 8,31 (1H, s); 8,56 (1H, d, J = 8,6 Hz); 8,64 (1H, t, J = 5,9 Hz); 9,12 (2H, s); 13,29 (1H, s),
39	1,99 (3H, s); 4,59 (2H, d, J = 5,8 Hz); 5,24 (2H, s); 5,41 (2H, s); 7,15 - 7,34 (7H, m); 7,55 (1H, t, J = 0,9 Hz); 7,69 (2H, td, J = 2,4 & 8,6 Hz); 7,81 (1H, d, J = 1,7 Hz); 8,46 (1H, t, J = 1,2 H); 8,55 (1H, d, J = 8,6 Hz); 9,03-9,21 (3H, m); 13,25 (1H, s),
40	1,99 (3H, s), 3,95 (2H, q, J = 11,3 Hz), 4,58 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,23 (2H, s), 5,35 (2H, s), 7,13-7,32 (6H, m), 7,54 (1H, s), 7,63-7,72 (2H, m), 7,78 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,86 (1H, s), 9,00 (2H, s), 13,05 (1H, br s),
41	1,98 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,96 (3H, s), 4,52 (2H, d, J = 5,8Hz), 5,22 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,74 (2H, s), 6,84 (1H, d, J = 5,7Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,20-7,30 (3H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,6, 1,7Hz), 7,49-7,55 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 5,8Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,35 (1H, s), 9,08 (1H, t, J = 5,9Hz),
42	1,97 (3H, s), 4,59 (2H, d, J = 5,8Hz), 5,22 (2H, s), 5,35 (2H, s), 7,16-7,23 (3H, m), 7,24 (1H, s), 7,30 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,47 (1H, dd, J = 5,0, 3,0Hz), 7,50-7,57 (2H, m), 7,63-7,74 (2H, m), 7,81 (1H, s), 8,13 (1H, dd, J = 3,0, 1,2Hz), 8,36 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,85 (1H, t, J = 5,9Hz), 9,12 (2H, brs), 13,31 (1H, brs),
43	1,98 (3H, s), 4,51 (2H, d, J = 5,9Hz), 5,22 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,80 (2H, s), 6,87 (1H, d, J = 6,0Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,23 (1H, s), 7,27 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,6, 1,8Hz), 7,50-7,57 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 5,8Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,36 (1H, s), 8,58 (1H, t, J = 6,0Hz),
44	2,07 (3H, s), 2,37 (3H, s), 4,50 (2H, d, J = 6,0Hz), 5,06 (2H, s), 5,07 (2H, s), 6,23 (1H, dt, J = 1,4, 6,7Hz), 6,36 (1H, s), 6,39 (1H, d, J = 9,2Hz), 6,69 (2H, s, br), 6,79-6,94 (3H, m), 7,20-7,30 (2H, m), 7,35-7,46 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 1,6Hz), 7,73-7,77 (2H, m), 8,12 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,21 (1H, t, J = 6,1Hz),
45	2,98 (2H, t, J = 7,2Hz), 4,18 (4H, s), 4,30 (2H, t, J = 7,2Hz), 4,52 (2H, t, J = 5,9Hz), 6,59 (1H, dd, J = 8,2, 2,1Hz), 6,67 (1H, d, J = 2,0Hz), 6,69- 6,77 (3H, m), 6,84 (1H, d, J = 5,8Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,6, 1,6Hz), 7,51 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 5,8Hz), 7,92 (1H, s), 8,08-8,16 (2H, m), 8,68 (1H, t, J = 6,0Hz),

ES 2 909 885 T3

(continúa)

46	2,10 (3H, s), 2,47 (3H, s), 2,55 (3H, s), 3,87 (2H, s), 4,53 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,33 (2H, s), 6,83 (2H, br. s), 6,88 (1H, d, J = 5,8Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,39 (1H, dd, J = 1,3, 8,6Hz), 7,54 (1H, br. s), 7,74 (1H, d, J = 5,8Hz), 7,93 (1H, d, J = 0,6Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,27 (1H, d, 0,6Hz), 8,70 (1H, t, J = 6,0Hz),
47	4,55 (2H, d, J = 5,9Hz), 5,33 (2H, s), 6,74 (2H, s), 6,81-6,92 (3H, m), 7,05-7,19 (3H, m), 7,33-7,42 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 1,7Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,8Hz), 7,83 (1H, dd, J = 7,4, 8,2Hz), 7,95 (1H, d, J = 0,7Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,24 (1H, d, J = 0,8Hz), 8,71 (1H, t, J = 6,0Hz),
48	4,54 (2H, d, J = 5,9Hz), 5,37 (2H, s), 6,73 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 5,8Hz), 7,14-7,23 (3H, m), 7,31-7,41 (3H, m), 7,53 (1H, d, J = 1,7Hz), 7,75 (1H, d, J = 5,8Hz), 7,86 (1H, ddd, J = 1,5, 8,0, 10,7Hz), 7,92 (1H, dd, J = 1,5, 4,9Hz), 7,96 (1H, d, J = 0,7Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,34 (1H, d, J = 0,8Hz), 8,73 (1H, t, J = 6,0Hz),
49	4,61 (2H, d, J = 5,9Hz), 5,37 (2H, s), 7,03 (1H, dt, J = 0,9, 8,3Hz), 7,09-7,15 (3H, m), 7,22 (1H, d, J = 7,0Hz), 7,30-7,37 (2H, m), 7,63-7,72 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 1,6Hz), 7,85 (1H, dd, J = 2,0, 7,2, 8,3Hz), 7,97 (1H, d, J = 0,7Hz), 8,12 (1H, ddd, J = 0,8, 2,0, 5,0Hz), 8,35 (1H, d, J = 0,8Hz), 8,51 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,87 (1H, t, J = 6,0Hz), 8,95 (1H, s), 13,04 (1H, s),
50	4,53 (2H, d, J = 5,9Hz), 5,28 (2H, s), 5,36 (2H, s), 6,71-6,73 (3H, m), 6,80 (1H, dd, J = 1,5, 8,0Hz), 6,85 (1H, d, J = 5,8Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,37 (1H, dd, J = 1,6, 8,6Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,52 (1H, br. s), 7,75 (1H, d, J = 5,8Hz), 7,89 (1H, td, J = 8,0, 8,6Hz), 7,93 (1H, d, J = 0,5Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,29 (1H, d, J = 0,5 Hz), 8,70(1H, t, J=6,0Hz),
51	1,91-1,94 (4H, s), 3,31-3,33 (4H, m), 4,61 (2H, d, J= 5,88Hz), 5,51(2H, s), 6,13 (1H, d, J= 5,24Hz), 6,17 (1H, s), 7,15 (1H, d, J= 6,72Hz), 7,65 (1H, d, J= 8,49Hz), 7,70 (1H, d, J= 6,72Hz), 7,78 (1H, s), 7,99 (1H, d, J= 5,16Hz), 8,16 (1H, s), 8,47 (1H, d, J= 8,60Hz), 8,57 (2H, br. s), 9,22(1H, t, J= 5,76Hz),
52	4,53 (2H, d, J = 5,9Hz), 5,52 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 1,3Hz),6,70 (2H, s), 6,84 (1H, d, J = 5,7Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,8, 1,5Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,6, 1,7Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,51 (2H, s), 7,75 (1H, d, J = 5,8Hz), 7,96 (1H, d, J = 0,6Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,29 - 8,24 (1H, m), 8,72 (1H, t, J = 6,0Hz), 11,51 (1H, s),
53	3,40 (0,5H, br s), 4,57 (2H, d, J= 6,0Hz), 5,07 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,25 (1H, t, J= 2,0Hz), 6,32 (2H, br s), 6,52 (0,5H, br s), 7,13 (2H, d, J= 8,2Hz), 7,17 (2H, d, J= 8,0Hz), 7,24 (1H, d, J= 6,9Hz), 7,43 (1H, d, J= 1,6Hz), 7,64 (1H, d, J= 7,0Hz), 7,69 (1H, dd, J= 8,6, 1,3Hz), 7,76 (1H, s), 7,79 (2H, s), 8,45 (1H, t, J= 5,7Hz), 8,50 (1H, d, J= 8,6Hz), 8,92 (2H, br s), 12,88 (1H, br s),
54	1,91-1,95 (4H, s), 3,33-3,37 (4H, m), 4,53 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,38(2H, s), 6,36 (2H, d, J= 1,8Hz), 6,76 (2H, s), 6,9(1H, d, J= 5,8Hz), 7,39 (1H, d, J= 8,6Hz), 7,55 (1H, s), 7,77(1H, d, J= 5,8Hz), 8,03(1H, t, J= 2,8Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,52 (1H, s), 8,93(1H, t, J= 5,4Hz),
55	1,31(3H,t,J= 7,0Hz), 4,30(2H,q,J= 7,0Hz), 4,60(2H,d,J= 5,8Hz), 5,42(2H,s), 6,83(1H,d,J= 8,5Hz), 7,21(1H,d,J= 7,0Hz), 7,66-7,73(3H,m), 7,81(1H,s), 8,24(1H,d,J= 2,4Hz), 8,51(2H,d,J= 8,8Hz), 9,02(1H,t,J= 5,7Hz), 9,11(2H,br s), 13,33(1H,s),
56	2,53-2,68 (2H, m), 3,73 (2H, t, J = 7,4Hz), 3,97 (2H, t, J = 12,9Hz), 4,60 (2H, d, J = 5,9Hz), 5,53 (2H, s), 6,64 (1H, d, J = 5,7Hz), 6,87 (1H, brs), 7,19 (1H, d, J = 7,0Hz), 7,65-7,75 (2H, m), 7,82 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 5,6Hz), 8,58 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,71 (1H, s), 9,15 (2H, brs), 9,25 (1H, t, J = 5,9Hz), 13,33 (1H, s),
57	2,53-2,66 (2H, m), 3,73 (2H, t, J = 7,4Hz), 3,96 (2H, t, J = 13,0Hz), 4,58 (2H, d, J = 5,9Hz), 5,41 (2H, s), 6,79-6,92 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,0Hz), 7,64-7,73 (2H, m), 7,78-7,88 (2H, m), 8,24 (1H, d, J = 2,1Hz), 8,53-8,62 (2H, m), 8,86-9,39 (3H, m), 13,27 (1H, s),
58	1,08 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,61 (1H, br.s), 2,12 (1H, br.s), 2,98 (3H, br.s), 3,37-3,65 (2H, m), 4,59 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,36 (2H, s), 7,21 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,80 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,50 (1H, br.s), 8,52 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,93 (1H, br.s), 9,02 (1H, br.s), 12,87 (1H, br.s),
59	1,08 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,63 (1H, dd, J = 11,9, 8,8 Hz), 2,15 (1H, d, J = 5,8 Hz), 3,00-3,04 (3H, m), 3,43-3,50 (2H, m), 4,59 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,41 (2H, s), 7,21 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,8, 1,4 Hz), 7,81 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,7 Hz), 9,01 (1H, br.s), 9,08 (1H, br.s), 13,03 (1H, br.s),
60	2,11-2,44 (2H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,73-3,94 (3H, m), 4,59 (2H, d, J = 5,8Hz), 5,36-5,65 (3H, m), 7,06 (1H, brd, J = 9,1Hz), 7,19 (1H, d, J = 6,9Hz), 7,64-7,74 (2H, m), 7,80 (1H, s), 7,94 (1H, brd, J = 9,1Hz), 8,21 (1H, d, J = 1,9Hz), 8,59 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,64 (1H, s), 8,91-9,45 (3H, m), 13,39 (1H, s),
61	2,12-2,42 (2H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,70-3,93 (3H, m), 4,59 (2H, d, J = 5,9Hz), 5,36-5,64 (3H, m), 7,06 (1H, brd, J = 9,1Hz), 7,19 (1H, d, J = 7,0Hz), 7,64-7,74 (2H, m), 7,80 (1H, s), 7,92 (1H, brd, J = 9,1Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,0Hz), 8,59 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,64 (1H, s), 8,91-9,45 (3H, m), 13,41 (1H, s),

ES 2 909 885 T3

(continúa)

62	1,16 (3H, d, J= 6,3Hz), 1,69-1,84 (1H, m), 1,95-2,22 (3H, m), 3,38-3,47 (1H, m), 3,68-3,75 (1H, m), 4,33 (1H, br.s), 4,59 (2H, d, J= 5,9Hz), 5,44 (2H, s), 7,11 (1H, br.s), 7,19 (1H, d, J= 7,0Hz), 7,64-7,73 (2H, m), 7,81 (1H, s), 7,92 (1H, br.d, J= 9,1Hz), 8,12-8,20 (1H, m), 8,60 (1H, d, J= 8,6Hz), 8,66 (1H, s), 8,91-9,45 (3H, m), 13,40 (1H, s), 13,85 (1H, br.s),
63	1,16 (3H, d, J= 6,3Hz), 1,70-1,84 (1H, m), 1,96-2,21 (3H, m), 3,37-3,47 (1H, m), 3,68-3,75 (1H, m), 4,32 (1H, br.s), 4,59 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,44 (2H, s), 7,10 (1H, br.s), 7,19 (1H, d, J= 7,0Hz), 7,64-7,73 (2H, m), 7,81 (1H, s), 7,92 (1H, br.d, J= 9,2Hz), 8,13-8,20 (1H, m), 8,59 (1H, d, J= 8,7Hz), 8,66 (1H, s), 8,91-9,45 (3H, m), 13,38 (1H, s), 13,85 (1H, br.s),
64	1,90-1,93(4H,m), 3,45-3,49(4H,m), 4,59(2H,d,J= 5,8Hz), 5,30(2H,s), 7,22(1H,d,J= 7,0Hz), 7,65-7,70(2H,m), 7,80(1H,s), 8,39-8,45(3H,m), 8,50(1H,d,J= 8,6Hz), 8,96-8,99(3H,m),13,02(1H,s),
65	1,93-1,96 (4H, m), 3,41-3,44 (4H, m), 4,59 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,39 (2H, s), 7,22 (1H, d, J= 7,0Hz), 7,65 (1H, d, J= 7,0Hz), 7,69 (1H, dd, J= 8,6,1,3Hz), 7,80 (1H, s), 7,93 (1H, d, J= 1,3Hz), 8,19 (1H, d, J= 1,2Hz), 8,47 (1H, s), 8,51 (1H, d, J= 8,6Hz), 8,97-9,00 (3H, m), 12,90 (1H, s),
66	1,21-1,32 (6H, m), 4,61 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,23 (1H, hept, J= 6,2Hz), 5,48 (2H, s), 6,51-6,56 (1H, m), 6,81 (1H, dd, J= 1,5, 5,3Hz), 7,21 (1H, d, J= 7,0Hz), 7,64-7,74 (2H, m), 7,82 (1H, d, J= 1,7Hz), 8,14 (1H, dd, J= 0,7, 5,2Hz), 8,51-8,61 (2H, m), 8,88-9,12 (3H, m), 13,12 (1H, s),
67	1,09 (3H, d, J= 6,6Hz), 1,63 (1H, br.s), 2,14 (1H, br.s), 2,40 (3H, br.s), 3,02 (3H, br.s), 3,58 (1H, br.s), 3,66 (1H, br.s), 4,61 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,53 (2H, br.s), 6,52 (1H, br.s), 7,21 (1H, d, J= 7,04Hz), 7,66 (1H, br.s), 7,69 (1H, dd, J= 9,7, 8,3Hz), 7,82 (1H, s), 7,97 (1H, d, J= 5,9Hz), 8,53 (1H, d, J= 8,7Hz), 8,62 (1H, s), 8,97 (1H, br.s), 9,12 (1H, br.s), 12,94 (1H, br.s),
68	1,09 (3H, d, J= 6,6Hz), 1,64 (1H, br.s), 2,14 (1H, br.s), 3,01 (3H, br.s), 3,58 (1H, br.s), 3,67 (1H, br.s), 4,61 (2H, d, J= 5,9Hz), 5,54 (2H, br.s), 6,54 (1H, br.s), 7,21 (1H, d, J= 7,04Hz), 7,66 (1H, br.s), 7,70 (1H, dd, J= 9,0, 7,7Hz), 7,82 (1H, s), 7,97 (1H, d, J= 5,6Hz), 8,54 (1H, d, J= 8,4Hz), 8,63 (1H, s), 8,98 (1H, br.s), 9,13 (1H, br.s), 12,95 (1H, br.s) (isoquinolina NH2 oscurecida por el disolvente),
69	1,76-1,90 (1H, m), 2,02-2,14 (1H, m), 2,44-2,52 (1H, m), 3,29-3,54 (5H, m), 3,60-3,67 (2H, m), 4,59 (2H, d, J= 6,0Hz), 5,44 (2H, s), 7,05 (1H, br.s), 7,20 (1H, d, J= 6,9Hz), 7,64-7,73 (2H, m), 7,81 (1H, s), 7,91 (1H, d, J= 9,0Hz), 8,15 (1H, d, J= 1,8Hz), 8,59 (1H, d, J= 8,7Hz), 8,64 (1H, s), 8,96-9,41 (3H, m), 13,34 (1H, br.s), 13,70 (1H, br.s),
70	1,75-1,89 (1H, m), 2,02-2,14 (1H, m), 2,44-2,52 (1H, m), 3,29-3,54 (5H, m), 3,61-3,68 (2H, m), 4,59 (2H, d, J= 6,0Hz), 5,43 (2H, s), 7,04 (1H, br.s), 7,20 (1H, d, J= 7,0Hz), 7,64-7,73 (2H, m), 7,81 (1H, s), 7,91 (1H, d, J= 9,1Hz), 8,15 (1H, d, J= 1,8Hz), 8,58 (1H, d, J= 8,6Hz), 8,64 (1H, s), 8,96-9,41 (3H, m), 13,33 (1H, br.s), 13,70 (1H, br.s),
71	0,95 (3H, t, J= 7,4Hz), 1,67-1,76 (2H, m), 4,21 (2H, t, J= 6,7Hz), 4,60 (2H, d, J= 5,9Hz), 5,42 (2H, s), 6,85 (1H, d, J= 8,6Hz), 7,22 (1H, d, J= 7,0Hz), 7,64-7,76 (3H, m), 7,81 (1H, s), 8,24 (1H, d, J= 2,0Hz), 8,48-8,56 (2H, m), 9,03 (3H, s), 13,03 (1H, s),
72	0,89 (3H, t, J= 7,4Hz), 1,24 (3H, d, J= 6,2Hz), 1,53-1,71 (2H, m), 4,60 (2H, d, J= 5,3Hz), 5,08 (1H, q, J= 6,2Hz), 5,41 (2H, s), 6,80 (1H, d, J= 9,0Hz), 7,22 (1H, d, J= 7,0Hz), 7,64-7,73 (3H, m), 7,81 (1H, s), 8,22 (1H, d, J= 2,1Hz), 8,49-8,57 (2H, m), 8,84-9,18 (3H, m), 13,02 (1H, s),
73	1,87 (4H, q, J= 6,6Hz), 3,53 (4H, q, J= 6,3Hz), 4,59 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,32 (2H, s), 7,21 (1H, d, J= 7,0Hz), 7,46 (1H, dd, J= 1,7, 15,8Hz), 7,65-7,70 (2H, m), 7,81 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,50 (1H, d, J= 8,7Hz), 8,98 (2H, t, J= 5,7Hz), 12,93 (1H, s),
74	1,37 (3H, t, J= 6,9Hz), 4,16 (2H, q, J= 6,9Hz), 4,59 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,52 (2H, s), 7,20 (1H, d, J= 6,9Hz), 7,65-7,70 (3H, m), 7,80 (1H, s), 8,00 (1H, d, J= 1,7Hz), 8,50 (2H, d, J= 7,5Hz), 8,91 (1H, br.s), 8,98 (1H, t, J= 5,7Hz), 12,87 (1H, s),
75	1,34 (3H, t, J= 7,0Hz), 4,00 (2H, q, J= 7,1Hz), 4,59 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,44 (2H, s), 7,20 (1H, d, J= 7,0Hz), 7,65-7,75 (3H, m), 7,80 (1H, s), 8,07 (1H, d, J= 1,7Hz), 8,49 (2H, d, J= 10,7Hz), 8,91 (1H, br.s), 8,98 (1H, t, J= 5,8Hz), 12,92 (1H, s),
76	4,58 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,33 (2H, s), 5,43 (2H, s), 6,26 (1H, t, J= 2,0Hz), 7,18-7,23 (3H, m), 7,31 (2H, d, J= 8,1Hz), 7,45 (1H, d, J= 1,7Hz), 7,68-7,70 (2H, m), 7,80 (1H, s), 7,82 (1H, d, J= 2,1Hz), 8,53-8,56 (2H, m), 9,04-9,07 (3H, m), 13,18 (1H, s),
77	4,58 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,33 (2H, s), 5,43 (2H, s), 6,26 (1H, t, J= 2,0Hz), 7,18-7,23 (3H, m), 7,31 (2H, d, J= 8,1Hz), 7,45 (1H, d, J= 1,7Hz), 7,68-7,70 (2H, m), 7,80 (1H, s), 7,82 (1H, d, J= 2,1Hz), 8,53-8,56 (2H, m), 9,04-9,07 (3H, m), 13,18 (1H, s),
78	4,58 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,33 (2H, s), 5,43 (2H, s), 6,26 (1H, t, J= 2,0Hz), 7,18-7,23 (3H, m), 7,31 (2H, d, J= 8,1Hz), 7,45 (1H, d, J= 1,7Hz), 7,68-7,70 (2H, m), 7,80 (1H, s), 7,82 (1H, d, J= 2,1Hz), 8,53-8,56 (2H, m), 9,04-9,07 (3H, m), 13,18 (1H, s),

ES 2 909 885 T3

(continúa)

80	1,30 (3H, t, J= 7,0Hz), 4,30 (2H, q, J= 7,0Hz), 4,61 (2H, d, J= 5,9Hz), 5,50 (2H, s), 6,59-6,65 (1H, m), 6,85 (1H, dd, J= 1,4, 5,3Hz), 7,22 (1H, d, J= 7,0Hz), 7,71 (2H, td, J= 3,4, 8,8Hz), 7,83 (1H, d, J= 1,6Hz), 8,16 (1H, dd, J= 0,7, 5,2Hz), 8,53-8,63 (2H, m), 8,80-9,20 (3H, m), 13,22 (1H, s),
86	0,72-0,80 (2H, m), 0,80-0,87 (2H, m), 2,55-2,63 (1H, m), 3,02 (3H, s), 3,48 (2H, t, J= 5,8Hz), 3,57 (3H, s), 3,68 (2H, t, J= 5,8Hz), 4,58 (2H, d, J= 5,9Hz), 5,07 (2H, s), 6,65 (1H, d, J= 6,7Hz), 7,23 (1H, d, J= 6,9Hz), 7,46 (1H, d, J= 8,6Hz), 7,66 (1H, d, J= 7,0Hz), 7,70 (1H, d, J= 8,7Hz), 7,80 (1H, s), 8,07 (1H, d, J= 2,2Hz), 8,12 (1H, s), 8,53 (1H, d, J= 8,6Hz), 8,59 (1H, t, J= 6,0Hz), 8,99 (2H, br s), 13,06 (1H, br s),
87	0,74-0,79 (2H, m), 0,79-0,87 (2H, m), 2,52-2,63 (3H, m), 3,60 (2H, t, J= 7,3Hz), 3,82 (2H, t, J= 13,3Hz), 4,57 (2H, d, J= 5,9Hz), 5,10 (2H, s), 6,56 (1H, d, J= 8,5Hz), 7,18 (1H, d, J= 6,9Hz), 7,53 (1H, dd, J= 2,4, 8,6Hz), 7,59-7,70 (2H, m), 7,76 (1H, s), 8,06-8,16 (2H, m), 8,47 (1H, d, J= 8,6Hz), 8,53-8,89 (3H, m), 13,02 (1H, s),
88	0,73-0,77 (2H, m), 0,82-0,93 (2H, m), 1,91 (4H, t, J= 6,5Hz), 3,33 (4H, t, J= 6,4Hz), 3,75 (3H, s), 4,59 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,10 (2H, s), 5,68 (1H, s), 5,82 (1H, s), 7,24 (1H, d, J= 6,8Hz), 7,65 (1H, br.s), 7,71 (1H, dd, J= 8,8, 1,4Hz), 7,81 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,52 (1H, d, J= 8,7Hz), 8,62 (1H, t, J= 5,5Hz), 8,96 (2H, br.s), 12,91 (1H, s),
89	0,71-0,75 (2H, m), 0,80-0,85 (2H, m), 2,02 (4H, s), 2,57-2,63 (1H, m), 3,53 (4H, br.s), 3,99 (3H, s), 4,59 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,11 (2H, s), 6,34 (1H, s), 7,22 (1H, d, J= 7,0Hz), 7,66 (1H, d, J= 6,9Hz), 7,71 (1H, d, J= 8,7Hz), 7,82 (2H, d, J= 14,9Hz), 8,16 (1H, s), 8,54 (1H, d, J= 8,6Hz), 8,63 (1H, br.s), 9,01 (2H, br.s), 12,81 (1H, br.s), 13,05 (1H, br.s),
90	0,70-0,80 (2H, m), 0,77-0,88 (2H, m), 1,95-2,05 (4H, m), 2,58 (1H, ddd, J= 3,2, 5,2, 8,3Hz), 3,52-3,94 (4H, m), 4,58 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,22 (2H, s), 7,08 (1H, d, J= 9,4Hz), 7,17-7,24 (1H, m), 7,64-7,74 (2H, m), 7,77-7,90 (2H, m), 7,98-8,04 (1H, m), 8,28 (1H, s), 8,59 (1H, d, J= 8,6Hz), 8,73 (1H, t, J= 5,9Hz), 9,18 (2H, s), 13,40 (1H, s), 13,82 (1H, s),
91	0,72-0,84 (4H, m), 2,55-2,62 (1H, m), 4,57 (2H, d, J= 5,7Hz), 5,22 (2H, s), 5,60 (2H, s), 7,16-7,24 (3H, m), 7,28 (2H, d, J= 8,1Hz), 7,66-7,71 (2H, m), 7,74 (1H, s), 7,80 (1H, s), 8,20 (2H, d, J= 6,6Hz), 8,56 (1H, d, J= 8,6Hz), 8,64 (1H, t, J= 5,8Hz), 9,12 (2H, br.s), 13,32 (1H, s),
92	0,73-0,76 (2H, m), 0,77-0,82 (2H, m), 2,59 (1H, tt, J= 5,1, 8,3Hz), 4,59 (2H, d, J= 5,8Hz), 4,99 (2H, q, J= 9,1Hz), 5,24 (2H, s), 7,01 (1H, dd, J= 0,7, 8,5Hz), 7,23 (1H, d, J= 7,0Hz), 7,64-7,76 (3H, m), 7,81 (1H, d, J= 1,6Hz), 8,16-8,25 (2H, m), 8,55 (1H, d, J= 8,6Hz), 8,65 (1H, t, J= 5,9Hz), 9,09 (2H, s), 13,24 (1H, s),
93	0,74-0,78 (2H, m), 0,80-0,86 (2H, m), 2,55-2,62 (1H, m), 4,58 (2H, d, J= 5,9Hz), 5,23 (2H, s), 7,03 (1H, dd, J= 0,7, 8,5Hz), 7,09-7,14 (2H, m), 7,21 (2H, m), 7,38-7,45 (2H, m), 7,66 (1H, d, J= 7,2Hz), 7,70 (1H, dd, J= 1,7, 8,7Hz), 7,76 (1H, dd, J= 2,5, 8,5Hz), 7,80 (1H, d, J= 1,6Hz), 8,12 (1H, dd, J= 0,8, 2,5Hz), 8,20 (1H, s), 8,54 (1H, d, J= 8,6Hz), 8,62 (1H, t, J= 5,9Hz), 9,04 (2H, s, br), 13,13 (1H, s),
94	0,75-0,77 (2H, m), 0,82-0,85 (2H, m), 1,33 (3H, t, J= 7,1Hz), 2,54-2,60 (1H, m), 4,38 (2H, q, J= 7,0Hz), 4,58 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,21 (2H, s), 7,23 (1H, d, J= 7,0Hz), 7,65 (1H, d, J= 6,9Hz), 7,69 (1H, q, J= 8,6Hz), 7,85 (1H, d, J= 2,0Hz), 8,11 (1H, d, J= 2,0Hz), 8,16 (1H, s), 8,49 (1H, d, J= 8,7Hz), 8,58 (1H, t, J= 5,92Hz), 8,90 (2H, br. s), 12,89 (1H, s),
95	0,76-0,77 (2H, m), 0,81-0,85 (2H, m), 1,11 (6H, t, J= 6,97Hz), 2,55-2,61 (1H, m), 3,46 (4H, t, J= 7,0Hz), 4,58 (2H, d, J= 5,85Hz), 5,11 (2H, s), 7,04 (1H, s), 7,17 (1H, s), 7,22 (1H, t, J= 6,92Hz), 7,29 (1H, s), 7,65-7,71 (2H, m), 7,81 (1H, d, J= 4,89Hz), 7,93 (1H, d, J= 1,52Hz), 8,15 (1H, s), 8,52 (1H, d, J= 8,64Hz), 8,61 (1H, t, J= 5,92Hz), 9,02 (2H, br. s), 13,08 (1H, s),
96	0,74-0,79 (2H, m), 0,8-0,88 (2H, m), 1,11 (6H, t, J= 6,9Hz), 2,59 (1H, m), 3,55 (4H, d, J= 15,4Hz), 4,58 (2H, d, J= 5,9Hz), 5,11 (2H, s, br), 6,5-7,1 (0,5, s, br), 7,22 (1H, d, J= 7,0 Hz), 7,54 (0,5H, s, br), 7,66 (1H, d, J= 7,0Hz), 7,70 (1H, dd, J= 1,7, 8,6Hz), 7,80 (1H, d, J= 1,7Hz), 8,02 (1H, d, J= 2,3Hz), 8,17 (1H, s), 8,54 (1H, d, J= 8,6Hz), 8,63 (1H, t, J= 6,0Hz), 9,04 (2H, s, br), 13,12 (1H, s, br),
97	0,75-0,77 (2H, m), 0,82-0,84 (2H, m), 1,85-1,88 (4H, m), 2,55-2,60 (1H, m), 3,61 (4H, t, J= 6,6Hz), 4,58 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,12 (2H, s), 7,22 (1H, d, J= 7,0Hz), 7,59-7,71 (2H, m), 7,80 (1H, s), 8,04 (1H, d, J= 1,9Hz), 8,19 (1H, s), 8,55 (1H, d, J= 8,6Hz), 8,58 (1H, t, J= 5,7Hz), 9,10 (2H, br.s), 13,53 (1H, s),
98	1,31 (3H, t, J= 7,0Hz), 4,29 (2H, q, J= 7,0Hz), 4,56 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,05 (2H, s), 5,41 (2H, br.s), 6,80 (1H, d, J= 8,5Hz), 7,23 (1H, d, J= 7,0Hz), 7,60-7,71 (3H, m), 7,79 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,14 (1H, d, J= 2,0 Hz), 8,50-8,57 (2H, m), 9,01 (2H, s), 13,06 (1H, s),
99	1,95-2,07 (4H, m), 3,52-3,58 (4H, m), 4,56 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,13 (2H, s), 7,11 (1H, d, J= 9,4Hz), 7,20 (1H, d, J= 7,0Hz), 7,64-7,71 (2H, m), 7,79 (1H, s), 7,89 (1H, dd, J= 9,4, 2,1Hz), 8,02 (1H, d, J= 1,8Hz), 8,23 (1H, s), 8,59 (1H, d, J= 8,6Hz), 8,82 (1H, t, J= 6,0Hz), 9,19 (2H, brs), 13,41 (1H, s), 13,86 (1H, brs),

ES 2 909 885 T3

(continua)

100	1,94 (4H, m), 2,71 (6H, s), 3,38 (4H, m), 4,58 (2H, d, J= 5,9Hz), 5,04 (2H, s), 6,57 (1H, s, br), 7,21 (1H, d, J= 7,0Hz), 7,57 (1H, s, br), 7,63-7,71 (2H, m), 7,75-7,80 (1H, m), 8,00-8,08 (2H, m), 8,45 (1H, t, J= 6,0Hz), 8,51 (1H, d, J= 8,6Hz), 8,95 (2H, s, br), 13,05 (1H, s, br),
101	1,87-1,96 (4H, m), 2,50-2,66 (2H, m), 2,70 (3H, s), 3,30-3,43 (5H, m), 3,69 (1H, dd, J= 9,5, 8,5Hz), 3,97-4,07 (1H, m), 4,49 (2H, d, J= 5,9Hz), 5,12 (2H, s), 6,43 (1H, d, J= 8,7Hz), 6,80 (2H, s), 6,86 (1H, d, J= 6,0Hz), 7,36 (1H, dd, J= 8,6, 1,7Hz), 7,47 (1H, dd, J= 8,7, 2,4Hz), 7,51 (1H, s), 7,75 (1H, d, J= 5,8Hz), 8,10 (1H, d, J= 2,5Hz), 8,13 (1H, d, J= 8,6Hz), 8,17 (1H, s), 8,59 (1H, t, J= 6,0Hz),
105	2,09 (3H, s), 2,46 (3H, s), 2,55 (3H, s), 3,86 (2H, s), 4,47 (2H, d, J= 5,8 Hz), 5,31 (2H, s), 6,40 (1H, dd, J= 1,9, 3,4 Hz), 7,18 (2H, d, J= 8,1 Hz), 7,25 (2H, d, J= 8,1 Hz), 7,43 (1H, dd, J= 2,7, 3,2 Hz), 7,85 (1H, d, J= 1,6 Hz), 7,88 (1H, d, J= 0,6 Hz), 8,17 (1H, d, J= 2,0 Hz), 8,24 (1H, d, J= 0,6 Hz), 8,59 (1H, t, J= 5,9 Hz), 11,6 Hz (1H, s),
106	4,48 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,36 (2H, s), 6,41 (1H, dd, J= 1,9, 3,4Hz), 7,12-7,24 (3H, m), 7,26-7,37 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J= 2,5, 3,4Hz), 7,78-7,99 (4H, m), 8,18 (1H, d, J= 2,0Hz), 8,30 (1H, d, J= 0,7Hz), 8,62 (1H, t, J= 5,9Hz), 11,57 (1H, s),
107	4,48 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,35 (2H, s), 6,41 (1H, dd, J= 1,9, 3,4Hz), 7,02 (1H, dt, J= 0,9, 8,3Hz), 7,06-7,15 (3H, m), 7,27-7,36 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J= 2,5, 3,4Hz), 7,81-7,88 (2H, m), 7,91 (1H, d, J= 0,7Hz), 8,12 (1H, ddd, J= 0,8, 2,0, 4,9Hz), 8,18 (1H, d, J= 2,1Hz), 8,30 (1H, d, J= 0,8Hz), 8,62 (1H, t, J= 5,9Hz), 11,56 (1H, s),
108	4,48 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,33 (2H, s), 6,41 (1H, dd, J= 1,9, 3,4Hz); 6,90 (2H, ddq, J= 1,2, 2,5, 4,6Hz), 6,99 (3H, dq, J= 1,3, 7,9Hz), 7,08-7,19 (1H, m), 7,28-7,47 (4H, m), 7,81-7,92 (2H, m), 8,18 (1H, d, J= 2,0Hz), 8,26 (1H, d, J= 0,7 Hz), 8,61 (1H, t, J= 5,9Hz), 11,57 (1H, s),
109	4,47 (2H, d, J= 5,9Hz), 5,23 (2H, s), 5,34 (2H, s), 6,40 (1H, dd, J= 1,9, 3,4Hz), 6,78 (1H, dd, J= 2,2, 7,8 Hz), 6,79 (1H, dd, J= 1,5, 8,0 Hz), 7,26 (2H, d, J= 8,1 Hz), 7,41-7,44 (3H, m), 7,84-7,85 (1H, m), 7,87-7,91 (2H, m), 8,17 (1H, d, J= 2,0 Hz), 8,25 (1H, s), 8,59 (1H, t, J= 5,9 Hz), 11,55 (1H, br. s),
110	1,98 (3H, s), 2,36 (3H, s), 4,40 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,22 (2H, s), 5,39 (2H, s), 6,06 (1H, d, J= 0,9Hz), 6,90 (1H, dd, J= 8,2, 1,5Hz), 7,18 (3H, m), 7,23 (1H, s), 7,29-7,26 (3H, m), 7,53 (1H, s), 8,41 (1H, d, J= 0,7Hz), 8,70 (1H, t, J= 5,8Hz), 11,85 (1H, br s),
111	1,98 (3H, s), 4,46 (2H, d, J= 5,9Hz), 5,22 (2H, s), 5,40 (2H, s), 7,19 (2H, d, J= 8,2Hz), 7,23 (1H, s), 7,30-7,27 (3H, m), 7,49 (1H, d, J= 8,6Hz), 7,54 (1H, s), 7,64 (1H, s), 8,03 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,81 (1H, t, J= 5,8Hz), 13,03 (1H, br s),
112	1,98 (3H, s), 4,42 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,22 (2H, s), 5,39 (2H, s), 6,37-6,38 (1H, m), 7,02 (1H, dd, J= 8,4, 1,6Hz), 7,19 (2H, d, J= 8,2Hz), 7,23 (1H, s), 7,27 (2H, d, J= 8,1Hz), 7,31-7,34 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,54 (1H, s), 8,42 (1H, d, J= 0,7Hz), 8,73 (1H, t, J= 5,8Hz), 11,05 (1H, br.s),
113	4,67 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,03 (2H, s), 5,06 (2H, s), 5,40 (2H, s), 6,20-6,24 (1H, m), 6,39 (1H, d, J= 9,1Hz), 6,98 (1H, d, J= 6,9Hz), 7,19 (2H, d, J= 8,1Hz), 7,25-7,29 (3H, m), 7,38-7,42 (2H, m), 7,75 (1H, dd, J= 6,7, 1,9Hz), 7,99 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,37 (1H, t, J= 5,8Hz), 13,06 (1H, s),
114	1,90-1,93 (4H, m), 3,33-3,36 (4H, m), 4,45 (2H, d, J= 5,7Hz), 5,24 (2H, s), 6,40-6,44 (2H, m), 7,44-7,47 (2H, m), 7,84 (1H, d, J= 1,6Hz), 8,12 (1H, d, J= 1,7Hz), 8,16 (1H, d, J= 1,9Hz), 8,33 (1H, s), 8,73-8,74 (1H, m), 11,57 (1H, s),
115	1,98 (3H, s), 4,50 (2H, d, J= 6,2Hz), 5,21 (2H, s), 5,60 (2H, s), 6,39 (1H, dd, J= 1,9, 3,4Hz), 7,15-7,24 (3H, m), 7,25-7,32 (2H, m), 7,43 (1H, dd, J= 2,5, 3,4Hz), 7,51 (1H, t, J= 0,9Hz), 7,87 (1H, d, J= 2,1Hz), 8,19 (1H, d, J= 2,0Hz), 8,61 (1H, s), 9,08 (1H, t, J= 6,2Hz), 11,54 (1H, s),
116	1,98 (3H, t, J= 0,7Hz), 2,53 (3H, s), 4,50 (2H, d, J= 5,9Hz), 5,22 (2H, s), 5,61 (2H, s), 6,33 (1H, dd, J= 1,9, 3,4Hz), 7,16-7,24 (3H, m), 7,28-7,34 (3H, m), 7,49-7,56 (1H, m), 7,75 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,94 (1H, t, J= 6,0Hz), 11,36 (1H, s),
117	1,98 (3H, t, J= 0,7Hz), 4,47 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,20 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,40 (1H, dd, J= 1,9, 3,4Hz), 7,12-7,26 (5H, m), 7,43 (1H, dd, J= 2,5, 3,4Hz), 7,51 (1H, t, J= 0,9Hz), 7,82-7,92 (2H, m), 8,17 (1H, d, J= 2,0Hz), 8,23 (1H, d, J= 0,7Hz), 8,57 (1H, t, J= 5,9Hz), 11,55 (1H, s),
118	1,97 (3H, s), 2,49 (3H, s), 2,54 (3H, s), 4,51 (2H, d, J= 4,6Hz), 5,19 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,43 (1H, dd, J= 3,5, 1,9Hz), 7,12-7,24 (5H, m), 7,28 (1H, dd, J= 3,5, 2,4Hz), 7,50 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,97 (1H, t, J= 4,6Hz), 8,22 (1H, s), 11,32 (1H, s),
119	2,03 (3H, s), 2,57 (3H, s), 2,60 (3H, s), 4,56 (2H, d, J= 4,6Hz), 5,25 (2H, s), 5,41 (2H, s), 6,49-6,50 (1H, m), 7,22 (2H, d, J= 8,1Hz), 7,27-7,30 (3H, m), 7,35 (1H, t, J= 5,9Hz), 7,57 (1H, s), 8,29 (1H, t, J= 4,5Hz), 8,42 (1H, s), 11,39 (1H, s),

(continúa)

5	120	0,71-0,77 (2H, m), 0,79-0,84 (2H, m), 1,98 (3H,s), 2,55-2,67 (1H, m), 4,45 (2H, d, J= 5,7Hz), 5,17 (2H, s), 5,20 (2H, s), 6,40 (1H, d, J= 3,3Hz), 7,16 (4H, s), 7,22 (1H, s), 7,44 (1H, d, J= 3,3Hz), 7,51 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,17 (1H, d, J= 1,3Hz), 8,36 (1H, t, J= 5,7Hz), 11,56 (1H, s),
10	121	1,98 (3H,s), 4,55 (2H, d, J= 5,7Hz), 5,21 (2H, s), 5,39 (2H, s), 6,40-6,41 (1H, m), 7,19 (2H, d, J= 8,1Hz), 7,23 (1H, s), 7,26 (2H, d, J= 8,0Hz), 7,45 (1H, t, J= 2,9Hz), 7,52 (1H, s), 7,85 (1H, d, J= 1,6Hz), 8,17 (1H, d, J= 1,9Hz), 8,40 (1H, s), 8,75 (1H, t, J= 5,6Hz), 11,57 (1H, s),
15	123	(1,98 (3H, s), 4,63 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,21 (2H, s), 5,39 (2H, s), 6,51 (1H, m), 6,90 (1H, d, J= 7,0Hz), 7,03 (1H, dd, J= 8,0, 7,4Hz), 7,18 (2H, d, J= 8,2Hz), 7,23 (1H, s), 7,33-7,26 (4H, m), 7,53 (1H, s), 8,41 (1H, d, J= 0,6Hz), 8,74 (1H, t, J= 5,8Hz), 11,14 (1H, br s),
20	124	1,98 (3H, s), 4,69 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,22 (2H, s), 5,40 (2H, s), 7,00 (1H, d, J= 7,0Hz), 7,18 (2H, d, J= 8,2Hz), 7,23 (1H, s), 7,30-7,26 (3H, m), 7,44 (1H, d, J= 8,3Hz), 7,54 (1H, s), 8,14 (1H, d, J= 0,6Hz), 8,43 (1H, s), 8,89 (1H, t, J= 5,9Hz), 13,11 (1H, br s),
25	125	2,33 (3H, s), 4,66 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,22 (2H, s), 5,41 (2H, s), 6,54-6,55 (1H, m), 6,95 (1H, d, J= 4,8Hz), 7,20 (2H, d, J= 8,1Hz), 7,23 (1H, s), 7,29 (2H, d, J= 8,2Hz), 7,44 (1H, t, J= 3,0Hz), 7,53 (1H, s), 8,15 (1H,d, J= 4,8Hz), 8,45 (1H, s), 8,88 (1H, t, J= 5,9Hz), 11,64 (1H, s),
30	126	4,69 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,07 (2H, s), 5,40 (2H, s), 6,21-6,24 (1H, m), 6,39 (1H, d, J= 8,9Hz), 7,00 (1H, d, J= 6,9Hz), 7,26-7,30 (5H, m), 7,39-7,44 (2H, m), 7,77 (1H, q, J= 6,6Hz), 8,14 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,89 (1H, t, J= 5,8Hz), 13,11 (1H, s),
	127	1,98 (3H, s), 4,69 (2H, d, J= 5,8Hz), 5,21 (2H,s), 5,38 (2H, s), 7,17-7,26 (5H, m), 7,33 (1H, dd, J= 8,9, 2,0Hz), 7,51-7,53 (2H, m), 7,84 (1H, d, J= 1,8Hz), 8,36 (1H, s), 8,87 (1H, t, J= 5,8Hz), 13,05 (1H, s),
	128	1,89-1,93 (4H,s), 3,35-3,42 (4H, m), 4,68 (2H, d, J= 5,88Hz), 5,24(2H, s), 6,42 (1H, s, br), 7,34(1H, dd, J= 1,96, 8,92Hz), 7,48 (2H, d, J = 6,80Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,92Hz), 7,83 (1H, d, J = 1,80Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,2Hz), 8,28 (1H, d, J = 4,96Hz), 13,04 (1H, s),
	129	4,69 (2H, d, J = 5,84Hz), 5,06 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,20-6,23 (1H, m), 6,39 (1H, d, J = 9,04Hz), 7,27 (4H, s), 7,32-7,34 (1H, m), 7,39-7,43 (1H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,88Hz), 7,74-7,82 (1H, m), 7,84 (1H, d, J = 1,64Hz), 8,36 (1H, s), 8,86 (1H, d, J = 5,44Hz), 13,04 (1H, s),

Métodos biológicos

35 La capacidad de los compuestos de fórmula (I) para inhibir la caliceína plasmática puede determinarse mediante los siguientes ensayos biológicos:

Determinación de la CI_{50} para la caliceína plasmática

40 Se determinó la actividad inhibidora de la caliceína plasmática *in vitro* mediante métodos convencionales publicados (véase, por ejemplo, Johansen *et al.*, Int. J. Tiss. Reac. 1986, **8**, 185; Shori *et al.*, Biochem. Pharmacol., 1992, **43**, 1209; Sturzebecher *et al.*, Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, **373**, 1025). Se incubó caliceína plasmática humana (Protogen) a 37°C con el sustrato fluorogénico H-DPro-Phe-Arg-AFC y diversas concentraciones del compuesto de ensayo. La actividad enzimática residual (velocidad de reacción inicial) se determinó midiendo el

45 cambio de la absorbancia óptica a 410 nm y se determinó el valor de CI_{50} para el compuesto de ensayo.

Los datos obtenidos a partir de estos ensayos se muestran en la siguiente Tabla 13:

Tabla 13

Número de ejemplo	CI_{50} (cal. p. humana) nM
1	54,7
2	2110
3	2690
6	9460
7	5,38
8	3,72
9	14,3
10	2,4
11	1,89
12	2,58
13	2,14
14	4,62
15	1,17
16	0,74

ES 2 909 885 T3

(continúa)

17	1190
18	32,0
19	994,0
20	0,89
21	6,46
22	132
23	0,33
24	9,66
25	7,31
26	205
27	128
28	63,7
29	620
30	1470
31	2,0
32	2,4
33	2,8
34	142
35	3,68
36	2,16
37	0,67
38	1,27
39	1,68
42	4,85
44	3,9
45	3060
46	803
47	2030
48	820
49	186
50	203
51	576
52	300
53	16,8
54	46,7
55	79,2
56	71,8
57	14,9
58	13,3
59	5,84
60	9,61
61	18,1
62	13,58
63	12,3
64	10,4
65	14,9
66	281
67	108
68	59,0
69	32,3
70	66,9
71	63,6
72	118
73	22,6
74	425
75	98,3
76	0,92
77	85,4
78	91,1
79	2,29
80	206

(continúa)

81	26,5
82	21,2
86	56,1
87	23,2
88	112
89	17,8
90	11,6
91	13,8
92	109
93	75,1
94	53,2
95	34,0
97	18,5
98	62,4
99	4,15
105	17000
106	12000
107	2300
108	22000
109	4200
110	562
111	217
112	60,6
113	13,3
114	304
115	177
116	507
117	78
118	14
119	86,6
120	118
121	62,0
122	101
123	545
124	146
125	4010
126	22,9
127	537
128	24,9
129	2,14

Los compuestos seleccionados se cribaron adicionalmente para determinar la actividad inhibidora contra la enzima relacionada KLK1. La capacidad de los compuestos de fórmula (I) para inhibir la KLK1 puede determinarse mediante los siguientes ensayos biológicos:

Determinación de la CI_{50} para KLK1

Se determinó la actividad inhibidora de KLK1 *in vitro* mediante métodos convencionales publicados (véase, por ejemplo, Johansen *et al.*, Int. J. Tiss. Reac. 1986, 8, 185; Shori *et al.*, Biochem. Pharmacol., 1992, 43, 1209; Sturzebecher *et al.*, Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, 373, 1025). Se incubó KLK1 humana (Callbiochem) a 37°C con el sustrato fluorogénico H-DVal-Leu-Arg-AFC y diversas concentraciones del compuesto de ensayo. La actividad enzimática residual (velocidad de reacción inicial) se determinó midiendo el cambio de la absorbancia óptica a 410 nm y se determinó el valor de CI_{50} para el compuesto de ensayo.

Los datos obtenidos a partir de este ensayo se muestran en la siguiente Tabla 14:

Tabla 14 (actividad de KLK1)

Número de ejemplo	CI_{50} (KLK1 humana) nM
1	>10.000
2	>10.000
3	>10.000

(continúa)

6	9.460
7	>10.000
8	>10.000
9	>10.000
10	>10.000
11	8.860
12	6.060
13	5.160
14	5.970
15	6.640
16	5.730
17	>10.000
18	>10.000
19	>10.000
20	>10.000
21	>10.000
22	>10.000
23	>10.000
24	>4.000
25	2.210
26	4.730
27	3.200
28	>10.000
29	>10.000
30	5.750
31	>10.000
32	>10.000
33	>10.000
34	18.170
35	>10.000
36	>40.000
37	3.530
38	7.840
39	8.050
42	9.050
44	7.090
45	18.570
46	27.200
47	15.750
48	4.320
49	8.090
50	>40.000
51	11.720
52	>40.000
53	>10.000
54	18.250
55	3.810
56	>10.000
57	>10.000
58	3.110
59	4.000
60	9.570
61	7.660
62	>10.000
63	5.700
64	2.790
65	960
66	>10.000
67	8.880
68	9.760
69	4.740

(continúa)

70	4.910
71	>10.000
72	>10.000
73	1.570
74	2.770
75	1.300
76	>1.000
77	>10.000
78	>10.000
79	>10.000
80	9.280
81	8.970
82	4.710
86	8.790
87	6.460
88	9.630
89	960
90	4.700
91	>10.000
92	>10.000
93	>10.000
94	2.000
95	9.640
97	3.010
98	3.140
99	3.460
105	>40.000
106	>40.000
107	38.100
108	20.630
109	>40.000
110	>10.000
111	7.170
112	>10.000
113	5.950
114	1.210
115	>10.000
116	>10.000
117	>10.000
118	>40.000
119	>4.000
120	>10.000
121	>10.000
122	>10.000
123	>10.000
124	7.230
125	>10.000
126	>10.000
127	>10.000
128	>10.000
129	>10.000

Los compuestos seleccionados se cribaron adicionalmente para determinar la actividad inhibidora contra las enzimas relacionadas plasmina, trombina, tripsina, Factor Xa y Factor XIIa. La capacidad de los compuestos de fórmula (I) contra estas enzimas puede determinarse mediante los siguientes ensayos biológicos:

Determinación de la selectividad de la enzima

Se ensayaron las enzimas serín-proteasa humanas plasmina, trombina, tripsina, Factor Xa y Factor XIIa para determinar su actividad enzimática utilizando un sustrato fluorogénico adecuado. La actividad proteasa se midió monitorizando la acumulación de fluorescencia liberada a partir del sustrato durante 5 minutos. La velocidad lineal del aumento de la fluorescencia por minuto se expresó como porcentaje de actividad (%). La Km para la escisión de

cada sustrato se determinó mediante transformación habitual de la ecuación de Michaelis-Menten. Los ensayos del compuesto inhibidor se realizaron a la concentración K_m del sustrato y las actividades se calcularon como la concentración de inhibidor que daba el 50% de inhibición (CI_{50}) de la actividad enzimática no inhibida (100%).

5 Los datos obtenidos a partir de estos ensayos se muestran en la siguiente Tabla 15:

Tabla 15 (Datos de selectividad)

Número de ejemplo	CI_{50} (nM)			
	Factor XIIa	Trombina	Tripsina	Plasmina
1	>10.000	>40.000	>40.000	>40.000
2	>10.000			
6	>10.000			
11	>10.000			
12	>10.000			
13	>10.000			
14	>10.000			
18	>10.000			
22	>10.000			
24	>1.000			
28	>10.000			
30	>10.000			
33	>10.000			
34	>40.000			
35	>10.000			
36	>10.000			
37	>10.000			
38	>10.000			
39	>10.000			
44	>10.000			
45	>40.000			
46	>40.000			
47	>40.000			
48	>40.000			
49	>40.000			
50	>40.000			
51	>40.000			
52	>40.000			
54	>4.000			
55	>10.000			
56	>10.000			
57	>10.000			
59	>1.000			
60	>10.000			
61	>10.000			
62	>10.000			
63	>10.000			
67	>10.000			
68	>10.000			
105	>40.000			
106	>40.000			
107	>40.000			
108	>40.000			
109	>40.000			
110	>10.000			
111	>10.000			
112	>10.000			
115	>10.000			
116	>10.000			
117	>10.000			
118	>40.000			
119	>4.000			
120	>10.000			

(continúa)

123	>10.000	
124	>10.000	
126	>10.000	

5

Farmacocinética

10 Se realizaron los estudios farmacocinéticos de los compuestos de la Tabla 16 para evaluar la farmacocinética después de una sola dosis oral en ratas Sprague-Dawley macho. Se dio a dos ratas una sola dosis p.o. de 5 ml/kg de una composición nominal de 2 mg/ml (10 mg/kg) del compuesto de ensayo en Cremophor al 5%:etanol al 5%:solución salina tamponada con fosfato al 90%. Después de la dosificación, se recogieron muestras de sangre durante un período de 24 horas. Los tiempos de muestreo fueron 5, 15 y 30 minutos y, a continuación, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas. Después de la recogida, las muestras de sangre se centrifugaron y se analizó la fracción plasmática para determinar la concentración del compuesto de ensayo mediante LCMS. A continuación, se muestran los datos de exposición oral obtenidos a partir de estos estudios:

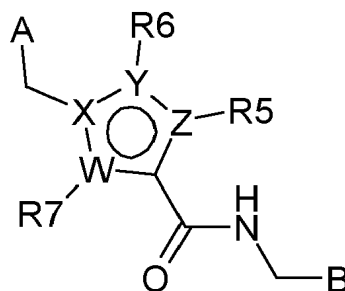
15

Tabla 16 (Datos de exposición oral)

Número de ejemplo	Dosis p.o. (mg/kg)	C _{máx} (ng/ml)	T _{máx} (min)
11	10	134	23
12	10	155	30
24	4	97	420
36	10	642	75
117	10	98	45
126	10	56	30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



Formula (I)

en donde

B se selecciona de quinolina opcionalmente sustituida, isoquinolina opcionalmente sustituida, quinoxalina opcionalmente sustituida, cinolina opcionalmente sustituida, ftalazina opcionalmente sustituida, quinazolina opcionalmente sustituida, 1,2,4-benzotriazina opcionalmente sustituida, 1,2,3-benzotriazina opcionalmente sustituida, 1,7-naftiridina opcionalmente sustituida y 1,8-naftiridina opcionalmente sustituida; en donde dichos sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo, alcoxi, OH, F, Cl, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ y NR8R9; o seleccionado de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina opcionalmente mono-, di- o trisustituida, en donde dichos sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo, alcoxi, OH, F, Cl, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ y NR8R9; W, X, Y y Z se seleccionan independientemente de C, N, O y S, de tal manera que el anillo que contiene W, X, Y y Z es un heterociclo aromático de cinco miembros;

en donde,

R5 se selecciona de alquilo, arilo y CF₃;

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

A se selecciona de arilo y heteroarilo;

R8 y R9 se seleccionan independientemente de H y alquilo;

alquilo es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 10 átomos de carbono (C₁-C₁₀) o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 10 átomos de carbono (C₃-C₁₀); el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi (C₁-C₆), OH, CN, CF₃, COOR10, CONR10R11, fluoro y NR10R11;

alcoxi es un hidrocarburo O-enlazado lineal de entre 1 y 6 átomos de carbono (C₁-C₆) o un hidrocarburo O-enlazado ramificado de entre 3 y 6 átomos de carbono (C₃-C₆); el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, CF₃, COOR10, CONR10R11, fluoro y NR10R11;

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

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

heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando es posible, 1, 2 o 3 miembros del anillo seleccionados independientemente de N, NR8, S y O; el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, OCF₃, halo, CN, arilo, morfolinilo, piperidinilo, -(CH₂)₁₋₃-arilo, heteroarilo^b, -COOR10, -CONR10R11, CF₃ y -NR10R11;

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

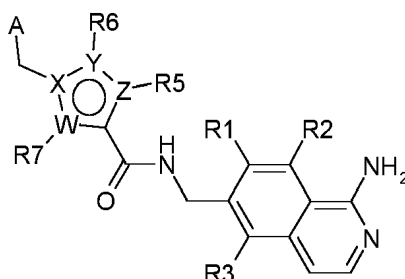
R10 y R11 se seleccionan independientemente de H y alquilo;

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

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde B se selecciona de quinolina opcionalmente sustituida, isoquinolina opcionalmente sustituida, quinoxalina opcionalmente sustituida, cinolina opcionalmente sustituida, ftalazina opcionalmente sustituida, quinazolina opcionalmente sustituida, 1,2,4-benzotriazina opcionalmente sustituida, 1,2,3-benzotriazina opcionalmente sustituida, 1,7-naftiridina opcionalmente sustituida y

1,8-naftiridina opcionalmente sustituida; en donde dichos sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo, alcoxi, OH, F, Cl, CN, COOR₈, CONR₈R₉, CF₃ y NR₈R₉; y en donde el alquilo, alcoxi, R₈ y R₉ son como se definen en la reivindicación 1.

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

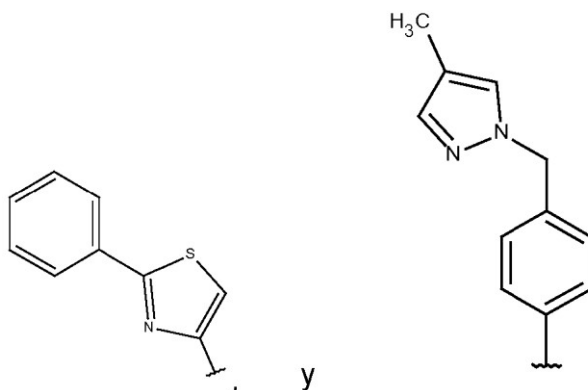


Formula (II)

en donde R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de H, alquilo, COOR₈, CONR₈R₉, OH, alcoxi, NR₈R₉, F y Cl; y en donde A, W, X, Y, Z, R₅, R₆, R₇, alquilo, alcoxi, R₈ y R₉ son como se definen en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde B se selecciona de 1H-pirrol[2,3-b]piridina opcionalmente mono-, di- o trisustituida, en donde dichos sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo, alcoxi, OH, F, Cl, CN, COOR₈, CONR₈R₉, CF₃ y NR₈R₉; y en donde el alquilo, alcoxi, R₈ y R₉ son como se definen en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde A se selecciona de:



6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o la composición farmacéutica de la reivindicación 6, para su uso en medicina.

8. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o la composición farmacéutica de la reivindicación 6, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática, en donde la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática

- (a) se selecciona de agudeza visual deteriorada, retinopatía diabética, edema macular diabético, angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, hemorragia cerebral, nefropatía, cardiomiopatía, neuropatía, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, inflamación, choque séptico, hipotensión, cáncer, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, coagulación intravascular diseminada, cirugía de derivación cardiopulmonar y sangrado postoperatorio; o
- (b) es permeabilidad vascular retiniana asociada con retinopatía diabética y edema macular diabético.

9. El compuesto o composición farmacéutica para su uso como se reivindica en la reivindicación 8, en donde la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína en plasma es edema macular diabético.

10. El compuesto o composición farmacéutica para su uso como se reivindica en la reivindicación 8, en donde la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína en plasma es angioedema hereditario.