

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 862 374**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 217/22** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**A61P 3/00** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)  
**A61K 31/4725** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.12.2017 PCT/IB2017/058438**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.07.2018 WO18122746**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2017 E 17829043 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2020 EP 3562821**

54 Título: **Compuestos de isoquinolina, métodos para su preparación y usos terapéuticos de los mismos en afecciones asociadas con la alteración de la actividad de beta galactosidasa**

30 Prioridad:

**28.12.2016 EP 16382660**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.10.2021**

73 Titular/es:

**MINORYX THERAPEUTICS S.L. (100.0%)**  
**Av. Ernest Lluch 32**  
**08302 Mataró, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**GARCÍA COLLAZO, ANA MARIA;**  
**MARTINELL PEDEMONTE, MARC;**  
**CUBERO JORDÀ, ELENA;**  
**BARRIL ALONSO, XAVIER y**  
**RODRIGUEZ PASCAU, LAURA PILAR**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 862 374 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**

Compuestos de isoquinolina, métodos para su preparación y usos terapéuticos de los mismos en afecciones asociadas con la alteración de la actividad de beta galactosidasa

**Referencia cruzada respecto a la solicitud relacionada**

Esta solicitud reivindica prioridad a la solicitud de patente europea n.º EP16382660.5, presentada el 28 de diciembre de 2016.

**Campo de la divulgación**

La presente divulgación está relacionada con compuestos de isoquinolina, con nuevos procesos para su preparación y con el uso de los mismos en el tratamiento y/o la prevención de afecciones asociadas con la alteración de la actividad de la beta galactosidasa, especialmente galactosidasa beta-1 o GLB1, incluyendo gangliosidosis GM1 y síndrome de Morquio, tipo B.

**Antecedentes de la invención**

La gangliosidosis GM1 y el síndrome de Morquio B, que surgen ambos de la deficiencia de beta-galactosidasa (GLB1), son enfermedades de almacenamiento lisosomal muy raras con una incidencia de aproximadamente 1:100.000-1:200.000 recién nacidos vivos en todo el mundo (Caciotti A. *et al.*, *Biochim Biophys Acta* 1812(7):782-890 (julio de 2011)). Se sabe que dichas afecciones asociadas con GLB1 están provocadas por una deficiencia de la enzima  $\beta$ -galactosidasa debido a mutaciones en el gen de GLB1.

La  $\beta$ -galactosidasa escinde  $\beta$ -galactosa de diferentes sustratos, y las deficiencias en su actividad provocan que dichos sustratos (es decir, gangliósidos y oligosacáridos que portan galactosa  $\beta$  unida terminal, tales como gangliósido GM1 y glicosaminoglicanos tales como sulfato de queratina) se acumulen en pacientes que padecen afecciones asociadas con la actividad de GLB 1 tales como la gangliosidosis GM1 y el síndrome de Morquio B.

Suzuki *et al.* (*Cell. Mol. Life Sci.* 65:351-353 (2008)) notificaron que las mutaciones del gen de GLB1 dan como resultado una proteína de enzima  $\beta$ -galactosidasa mutante inestable con actividad biológica normal o casi normal. La proteína de enzima mutante parece ser inestable a pH neutro en el retículo endoplasmático (ER)/aparato de Golgi, y se degrada rápidamente debido a un plegamiento molecular inapropiado y este es el motivo de su actividad alterada. Los autores también notificaron que el uso de un inhibidor competitivo que se une a la proteína mutante mal plegada tal como una chaperona molecular (es decir, una pequeña molécula que interacciona con una proteína mal plegada para lograr una recuperación de su actividad) dio como resultado la formación de un complejo molecular estable a pH neutro. El complejo de proteína-chaperona se transportó de manera segura al lisosoma, donde se disoció en las condiciones ácidas. De esta manera, la enzima mutante permaneció estabilizada, y su función catalítica se mejoró.

Varias patentes y publicaciones han explorado desde entonces el uso de chaperonas para tratar afecciones asociadas con la alteración de la actividad de GLB1: documentos WO 2008/034575 A, WO 2006/100586 A, WO 2009/049421 A, WO 2010/046517, EP 1 433 776 A, WO2016/120808, WO2015/014900 y Ogawa S. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* 10(6), 1967-1972 (2002).

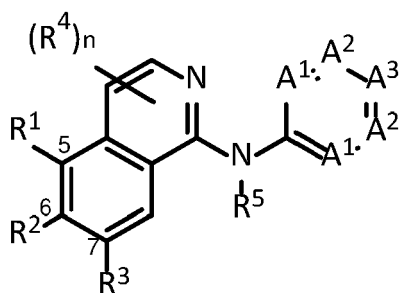
Por tanto, moléculas pequeñas capaces de unirse alostérica o competitivamente a la enzima  $\beta$ -galactosidasa mutada estabilizando de ese modo la enzima contra la degradación (chaperonas) constituyen una diana terapéutica importante en afecciones asociadas con la alteración de la actividad de la beta galactosidasa, especialmente galactosidasa beta-1 o GLB1.

Sorprendentemente, se ha encontrado que compuestos de fórmula general (I) son capaces de unirse a la beta galactosidasa estabilizando de ese modo la enzima contra la desnaturalización.

**Breve resumen de la divulgación**

En un aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos representados por las fórmulas (I) e (IA), y las sales y solvatos de los mismos, denominados colectivamente en el presente documento "compuestos de la divulgación" (cada uno denominado individualmente en el presente documento "compuestos de la divulgación").

En un aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula (I),



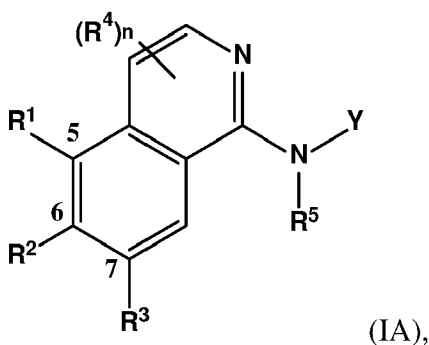
(I)

y sales y solvatos de los mismos (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos), en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  y  $n$  se definen de la siguiente manera:

- 5
- cada uno de  $A^1$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en nitrógeno y CH; y
  - cada uno de  $A^2$  y  $A^3$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, CH y  $C(R^6)$ ; en la que
    - 10 ◦ cada  $A^1$  es CH y cada uno de  $A^2$  y  $A^3$  se selecciona independientemente de CH y  $C(R^6)$ , siempre que solo uno de  $A^2$  y  $A^3$  sea  $C(R^6)$ ; o
    - exactamente uno de  $A^2$  y  $A^3$  es  $C(R^6)$  y no menos de uno y no más de dos de  $A^1$ ,  $A^2$  y  $A^3$  son nitrógeno;
  - 15 •  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -ORb y alquilo - $C_{1-4}$ , en el que dicho grupo alquilo - $C_{1-4}$  está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 átomos de halógeno seleccionados independientemente, con la condición de que al menos un  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  sea diferente de hidrógeno;
  - 20 •  $R^6$  es -B-NH- $R^7$ ;
  - B es -CO- o - $SO_2$ -;
  - cada  $R^4$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo - $C_{1-4}$ , alcoxilo - $C_{1-4}$ , -CN e hidroxilo;
  - 25 •  $n$  tiene un valor seleccionado de 0, 1 o 2;
  - $R^5$  es hidrógeno o alquilo - $C_{1-4}$ ;
  - 30 •  $R^7$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo - $C_{1-4}$ , cicloalquilo - $C_{3-10}$ , cicloalquil - $C_{3-10}$ -alquilo - $C_{1-4}$ , arilo - $C_{6-10}$ , aril - $C_{6-10}$ -alquilo - $C_{1-4}$ , heteroarilo - $C_{1-9}$  (de 5 a 10 miembros), heteroaril - $C_{1-9}$ -(de 5 a 10 miembros)-alquilo - $C_{1-4}$ , heterociclilo - $C_{1-9}$  (de 5 a 10 miembros) y heterocicliil - $C_{1-9}$ -(de 5 a 10 miembros)-alquilo - $C_{1-4}$ ; estando dichos grupos alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heteroarilo, heterocicliilo y alquilheterocicliilo sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que
    - 35 consiste en halógeno, hidroxilo, -CN, -ORb, -SrB,  $N(Rb)_2$ , alquilo - $C_{1-4}$  sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, arilo  $C_{6-10}$  sustituido opcionalmente, heteroarilo - $C_{1-9}$  (de 5 a 10 miembros) sustituido opcionalmente y heterociclilo - $C_{1-9}$  (de 5 a 10 miembros); dichos cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heteroarilo, heterocicliilo y alquilheterocicliilo se fusionan opcionalmente con un anillo adicional (segundo), y
    - 40 • cada Rb es independientemente hidrógeno, alquilo - $C_{1-4}$ , cicloalquilo - $C_{3-10}$  o heterociclilo - $C_{1-9}$  (de 5 a 10 miembros); estando dichos grupos alquilo, cicloalquilo o heterociclilo sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 átomos de flúor.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula (IA),

45



y solvatos y sales de los mismos, en los que se  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $n$  e  $Y$  son tal como se definen a continuación.

5 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) e (IA), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se definen en el presente documento y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) y (IA) definidas en el presente documento, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en la prevención o el tratamiento de una afección asociada con la alteración de la actividad de GLB1.

15 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) y (IA), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en el presente documento, en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una afección asociada con la alteración de la actividad de GLB1.

20 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para la prevención o el tratamiento de una afección asociada con la alteración de la actividad de GLB1, que comprende la administración a un paciente que necesita tal prevención o tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) y (IA), o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en el presente documento.

25 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento o prevención de una afección asociada con la alteración de la actividad de GLB1 en un paciente, que comprende la administración al paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de la gangliosidosis GM1 o síndrome de Morquio B en un paciente, que comprende la administración al paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En otro aspecto, el presente método de tratamiento de la gangliosidosis GM1 o síndrome de Morquio B en un paciente comprende además la administración al paciente de una cantidad eficaz de una enzima para la terapia de reemplazo enzimático. En una realización, la enzima es  $\beta$ -galactosidasa o un análogo de la misma.

40 En otro aspecto, el método comprende además la administración al paciente de una chaperona de molécula pequeña. En una realización, la chaperona de molécula pequeña se une competitivamente a una enzima. En otra realización, la chaperona de molécula pequeña se selecciona del grupo que consiste en iminoalditoles, iminoazúcares, aminoazúcares, tiofenilglicósidos, inhibidores de glicosidasa, sulfatasa, glicosiltransferasa, fosfatasa y peptidasa.

45 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método de aumento de la actividad de  $\beta$ -galactosidasa en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otros aspectos y ventajas de la divulgación resultarán fácilmente evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la divulgación. Las realizaciones y ventajas de la divulgación se realizarán y se alcanzarán a través de los elementos y las combinaciones particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas.

50 Debe entenderse que tanto el sumario anterior como la descripción detallada a continuación son solamente a modo de ejemplo y explicativos, y no son restrictivos de la divulgación tal como se reivindica.

### Breve descripción de las figuras

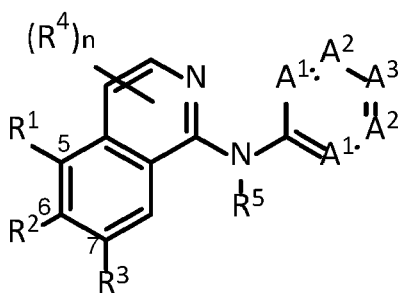
Las figuras 1A y 1B muestran la acumulación de gangliósido GM1 en células GM11473 no tratadas.

Las figuras 2A y 2B muestran la reducción de la acumulación de gangliósido GM1 en células GM11473 tratadas con un compuesto de la divulgación a 50  $\mu\text{M}$ .

## 5 Descripción detallada de la divulgación

Un aspecto de la divulgación se basa en el uso de compuestos de la divulgación para unirse alostéricamente a la enzima  $\beta$ -galactosidasa mutada y, de ese modo, estabilizar la enzima contra la desnaturalización. En vista de esta propiedad, los compuestos de la divulgación son útiles para prevenir o tratar afecciones asociadas con la alteración de la actividad de la  $\beta$ -galactosidasa, y especialmente galactosidasa beta-1 o GLB1, incluyendo gangliosidosis GM1 y síndrome de Morquio, tipo B.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula (I),



(I)

y sales y solvatos del mismo (por ejemplo, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y n se definen a continuación:

- cada uno de A<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en nitrógeno y CH; y
- cada uno de A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, CH y C(R<sup>6</sup>); en la que
  - cada A<sup>1</sup> es CH y cada uno de A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> se selecciona independientemente de CH y C(R<sup>6</sup>), siempre que solo uno de A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> sea C(R<sup>6</sup>); o
  - exactamente uno de A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> es C(R<sup>6</sup>) y no menos de uno y no más de dos de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son nitrógeno;
- R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -OR<sub>b</sub> y alquilo -C<sub>1-4</sub>, en el que dicho grupo alquilo -C<sub>1-4</sub> está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 átomos de halógeno seleccionados independientemente, con la condición de que al menos un R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> sea diferente de hidrógeno;
- R<sup>6</sup> es -B-NH-R<sup>7</sup>;
- B es -CO- o -SO<sub>2</sub>-;
- cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo -C<sub>1-4</sub>, alcoxilo -C<sub>1-4</sub>, -CN e hidroxilo;
- n tiene un valor seleccionado de 0, 1 o 2;
- R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo -C<sub>1-4</sub>;
- R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo -C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo -C<sub>3-10</sub>, cicloalquil -C<sub>3-10</sub>-alquilo -C<sub>1-4</sub>, arilo -C<sub>6-10</sub>, aril -C<sub>6-10</sub>-alquilo -C<sub>1-4</sub>, heteroarilo -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros), heteroaril -C<sub>1-9</sub>-(de 5 a 10 miembros)-alquilo -C<sub>1-4</sub>, heterociclilo -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros) y heterociclil -C<sub>1-9</sub>-(de 5 a 10 miembros)-alquilo -C<sub>1-4</sub>; estando dichos grupos alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heterociclilo y alquilheterociclilo sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -CN, -OR<sub>b</sub>, -SR<sub>b</sub>, N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>, alquilo -C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, arilo C<sub>6-10</sub> sustituido opcionalmente, heteroarilo -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros) sustituido opcionalmente y heterociclilo -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros); dichos cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heterociclilo y alquilheterociclilo se fusionan opcionalmente con un (segundo) anillo adicional, y
- cada R<sub>b</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo -C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo -C<sub>3-10</sub>, heterociclilo -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros);

estando dichos grupos alquilo, cicloalquilo o heterociclilo sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 átomos de flúor, y solvatos y sales de los mismos.

5 En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (I), y las sales y solvatos de los mismos, en los que uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> es nitrógeno.

En otra realización de este aspecto de la divulgación, uno de A<sup>1</sup> es nitrógeno. En otra realización, uno de A<sup>2</sup> es nitrógeno. En otra realización, A<sup>3</sup> es nitrógeno.

10 En otra realización, cada A<sup>1</sup> es CH y cada uno de A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> se selecciona independientemente de CH y C(R<sup>6</sup>), siempre que solo uno de A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> sea C(R<sup>6</sup>).

15 En otra realización, exactamente uno de A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> es C(R<sup>6</sup>) y no menos de uno y no más de dos de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son nitrógeno.

En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (I), y las sales y solvatos de los mismos, en los que cada A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> es CH y A<sup>3</sup> es C(R<sup>6</sup>).

20 En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (I), y las sales y solvatos de los mismos, en los que cada A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> es CH y A<sup>2</sup> es C(R<sup>6</sup>).

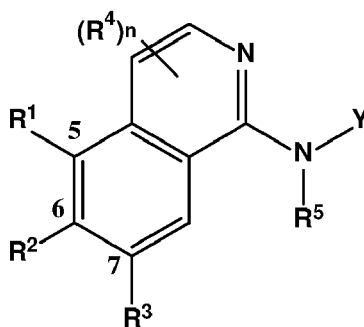
En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (I), y las sales y solvatos de los mismos, en los que A<sup>2</sup> es C(R<sup>6</sup>) y no menos de uno ni más de dos de A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> son nitrógeno.

25 En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (I), y sales y solvatos de los mismos, en los que A<sup>3</sup> es C(R<sup>6</sup>) y no menos de uno y no más de dos de A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> son nitrógeno.

30 En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (I) o (IA), en los que dos de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son nitrógeno.

En una realización, R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -CN y -OR<sub>b</sub>, en el que R<sub>b</sub> es tal como se define para la fórmula (I). En otra realización, R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -CN y -OCH<sub>3</sub>.

35 En otra realización, los compuestos de la divulgación son compuestos representados por la fórmula (IA):



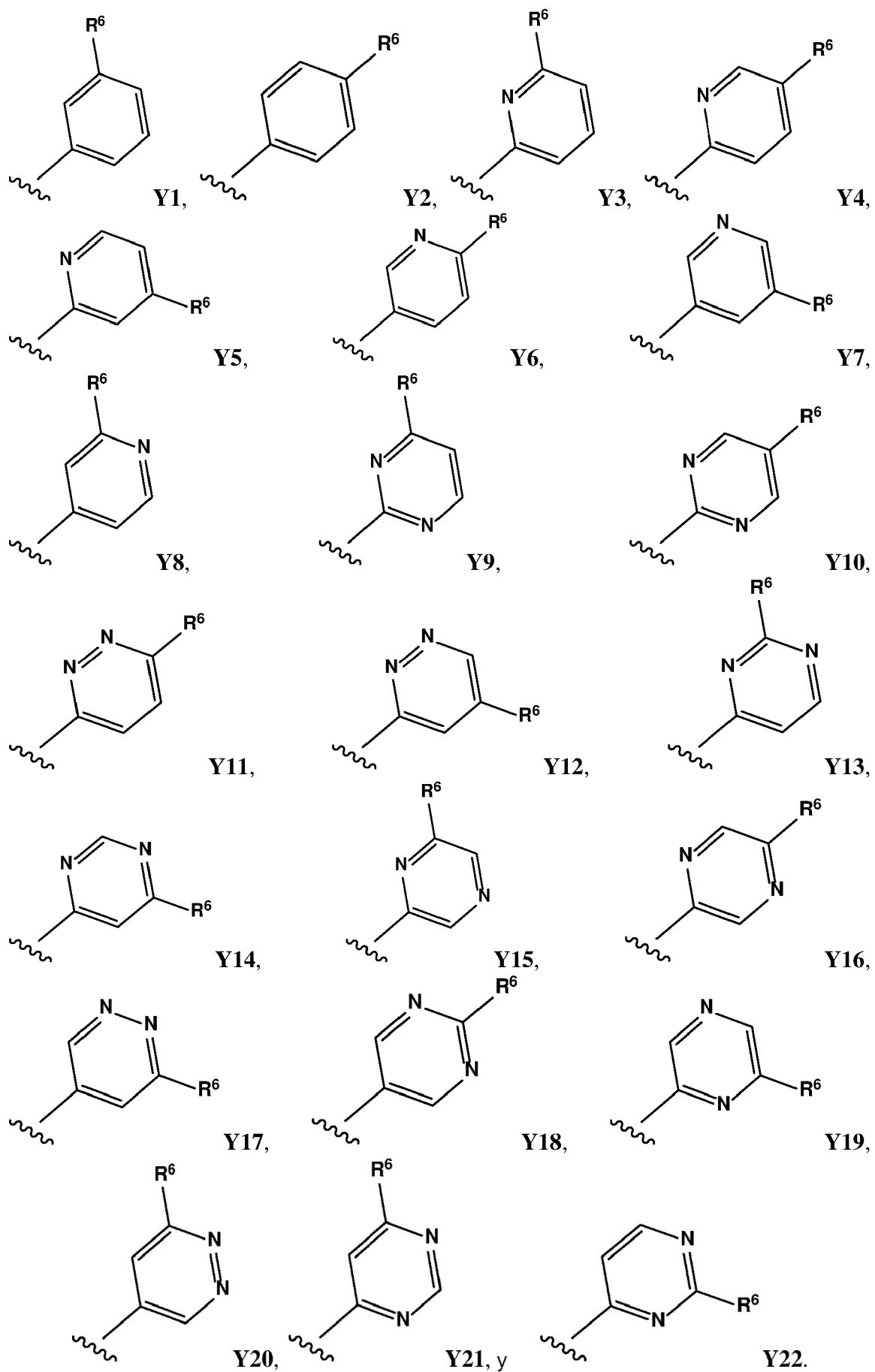
(IA)

y las sales y solvatos de los mismos, en la que:

40 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal como se definieron anteriormente para la fórmula (I), con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> sea distinto de hidrógeno;

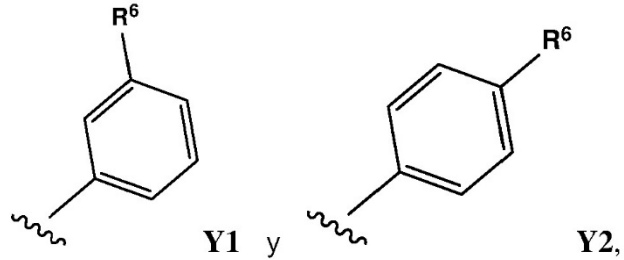
n es 0 o 1, e

45 Y se selecciona del grupo que consiste en



En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (IA), en los que Y se selecciona del grupo que consiste en

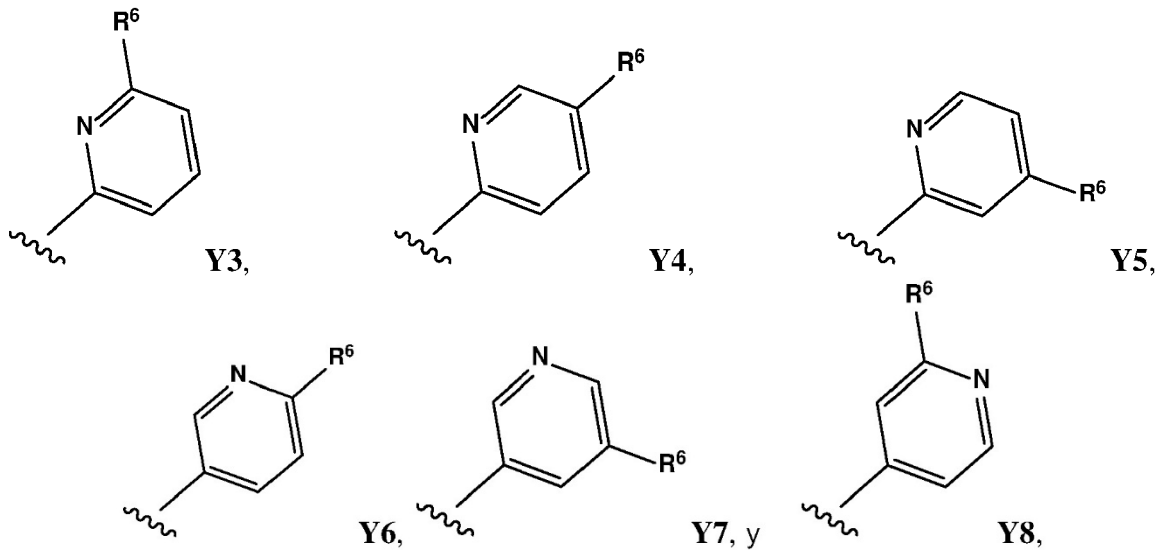
5



en los que R<sup>6</sup> es tal como se definió anteriormente para la fórmula (I), y las sales y solvatos de los mismos.

10

En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (IA), en los que Y se selecciona del grupo que consiste en

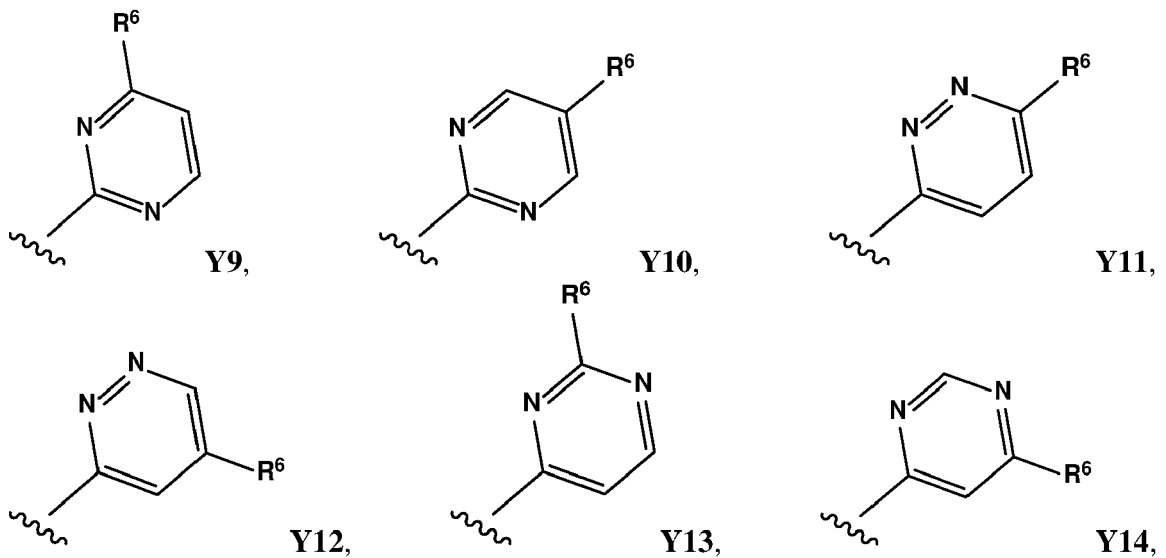


15

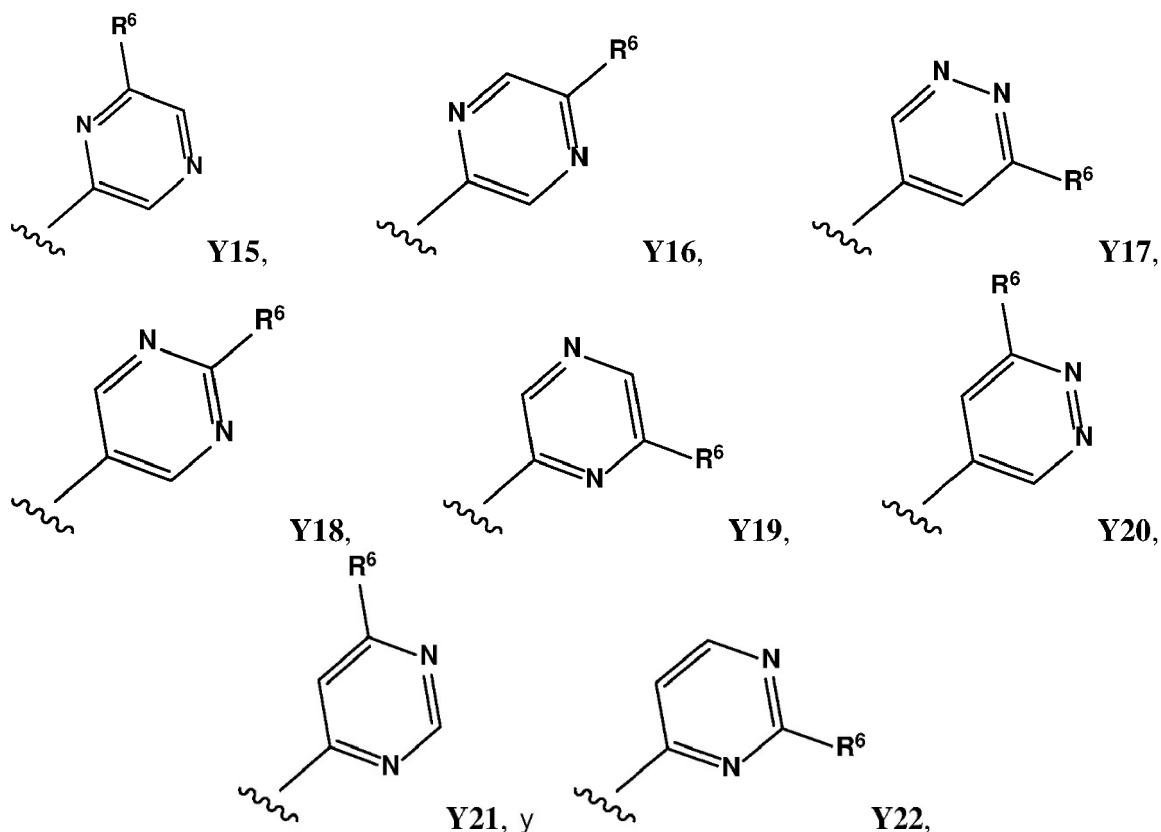
en los que R<sup>6</sup> es tal como se definió anteriormente para la fórmula (I), y las sales y solvatos de los mismos.

En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (IA), en los que Y se selecciona del grupo que consiste en

20







5 en los que R<sup>6</sup> es tal como se definió anteriormente para la fórmula (I), y las sales y solvatos de los mismos.

En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (I) o (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que Y se selecciona del grupo que consiste en Y3 e Y8.

10 En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que Y se selecciona del grupo que consiste en Y4 e Y6.

En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que Y es Y1.

15 En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que Y es Y2.

20 En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que Y es Y3.

En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que Y es Y4.

25 En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que Y es Y5.

En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que Y es Y6.

30 En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que Y es Y7.

35 En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que Y es Y8.

En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que Y es Y9.

- En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que Y es Y10.
- 5 En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que Y es Y11.
- En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que Y es Y12.
- 10 En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que Y es Y13.
- En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que Y es Y14.
- 15 En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que Y es Y15.
- En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que Y es Y16.
- 20 En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que Y es Y17.
- 25 En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que Y es Y18.
- En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que Y es Y19.
- 30 En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que Y es Y20.
- En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que Y es Y21.
- 35 En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de fórmula (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que Y es Y22.
- 40 En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) e (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son H y R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -CN y -ORb.
- 45 En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) e (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos H y R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -CN y -OCH<sub>3</sub>.
- En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) e (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que B es -CO-.
- 50 En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) e (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que B es -SO<sub>2</sub>-.
- 55 En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) e (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que n tiene un valor seleccionado de 0, 1 o 2. En otra realización, n es 1 o 2. En otra realización, n es 0. En otra realización, n es 1. En otra realización, n es 2.
- 60 En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) e (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que n es 1 y R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en cloro, flúor, bromo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, metoxilo, etoxilo, terc-butoxilo, -CN e hidroxilo. En otra realización, R<sup>4</sup> es flúor.
- 65 En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) e (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que R<sup>5</sup> es hidrógeno. En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) e (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que R<sup>5</sup> es alquilo -C<sub>1-4</sub>. En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) e (IA),

y las sales y solvatos de los mismos, en los que R<sup>5</sup> es metilo o etilo. En otra realización, R<sup>5</sup> es metilo.

En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) e (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que R<sup>7</sup> es alquilo -C<sub>1-4</sub>, en los que dicho alquilo está sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -CN, -ORb, -SRb, -N(Rb)<sub>2</sub>, alquilo -C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, arilo -C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros) opcionalmente sustituido y heterociclilo -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros); dichos cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heterociclilo y alquilheterociclilo se fusionan opcionalmente con un (segundo) anillo adicional.

En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) e (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que R<sup>7</sup> es alquilo -C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -SRb, -N(Rb)<sub>2</sub> y arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, en el que Rb es hidrógeno o alquilo -C<sub>1-4</sub>.

En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) e (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo -C<sub>3-10</sub>, cicloalquil -C<sub>3-10</sub>-alquilo -C<sub>1-4</sub>, arilo -C<sub>6-10</sub>, arilo -C<sub>6-10</sub>, aril -C<sub>6-10</sub>-alquilo -C<sub>1-4</sub>, heteroarilo -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros), heteroaril -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros)-alquilo -C<sub>1-4</sub>, heterociclilo -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros) y heterociclil -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros)-alquilo -C<sub>1-4</sub>, en los que dichos cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heterociclilo y alquilheterociclilo se fusionan con un (segundo) anillo adicional.

En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) e (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo -C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo -C<sub>3-10</sub>, cicloalquil -C<sub>3-10</sub>-alquilo -C<sub>1-4</sub>, arilo -C<sub>6-10</sub>, aril -C<sub>6-10</sub>-alquilo -C<sub>1-4</sub>, heteroarilo -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros), heteroaril -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros)-alquilo -C<sub>1-4</sub>, heterociclilo -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros) y heterociclil -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros)-alquilo -C<sub>1-4</sub>.

En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) e (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que n es 0 o 1, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos hidrógeno y R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -CN, -ORb y alquilo -C<sub>1-4</sub>, en los que dicho grupo alquilo -C<sub>1-4</sub> está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 átomos de halógeno seleccionados independientemente, y en los que Rb es tal como se definió anteriormente para la fórmula (I). En otra realización, n es 0. En otra realización, Rb es hidrógeno o alquilo -C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno seleccionados independientemente.

En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) e (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que n es 0 o 1, R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son ambos hidrógeno y R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -CN, -ORb y alquilo -C<sub>1-4</sub>, en los que dicho grupo alquilo -C<sub>1-4</sub> está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 átomos de halógeno seleccionados independientemente, y en los que Rb es tal como se definió anteriormente. En otra realización, n es 0. En otra realización, Rb es hidrógeno o alquilo -C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno seleccionados independientemente.

En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) e (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que n es 0 o 1, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son ambos hidrógeno y R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -CN, -ORb y alquilo -C<sub>1-4</sub>, en los que dicho grupo alquilo -C<sub>1-4</sub> está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 átomos de halógeno seleccionados independientemente, y en los que Rb es tal como se ha definió anteriormente. En otra realización, n es 0. En otra realización, Rb es hidrógeno o alquilo -C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno seleccionados independientemente.

En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) e (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que n es 0 o 1, R<sup>1</sup> es hidrógeno y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -ORb y alquilo -C<sub>1-4</sub>, en los que dicho grupo alquilo -C<sub>1-4</sub> está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 átomos de halógeno independientemente seleccionados, y en los que Rb es tal como se definió anteriormente. En otra realización, n es 0. En otra realización, Rb es hidrógeno o alquilo -C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno seleccionados independientemente.

En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) e (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que n es 0 o 1, R<sup>2</sup> es hidrógeno y R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -ORb y alquilo -C<sub>1-4</sub>, en los que dicho grupo alquilo -C<sub>1-4</sub> está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 átomos de halógeno independientemente seleccionados, y en los que Rb es tal como se definió anteriormente. En otra realización, n es 0. En otra realización, Rb es hidrógeno o alquilo -C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno seleccionados independientemente.

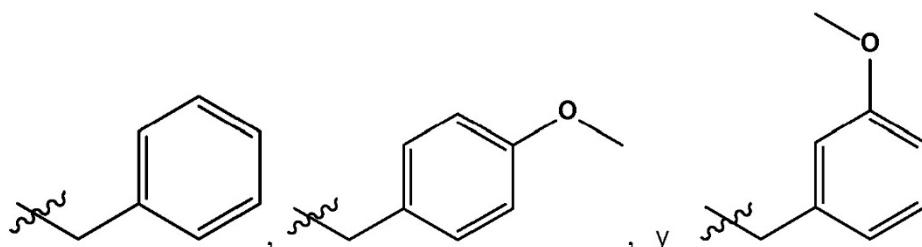
En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) e (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que n es 0 o 1, R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -ORb y alquilo -C<sub>1-4</sub>, en los que dicho grupo alquilo -C<sub>1-4</sub>

está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 átomos de halógeno independientemente seleccionados, y en los que Rb es tal como se definió anteriormente para la fórmula (I). En otra realización, n es 0. En otra realización, Rb es hidrógeno o alquilo -C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno seleccionados independientemente.

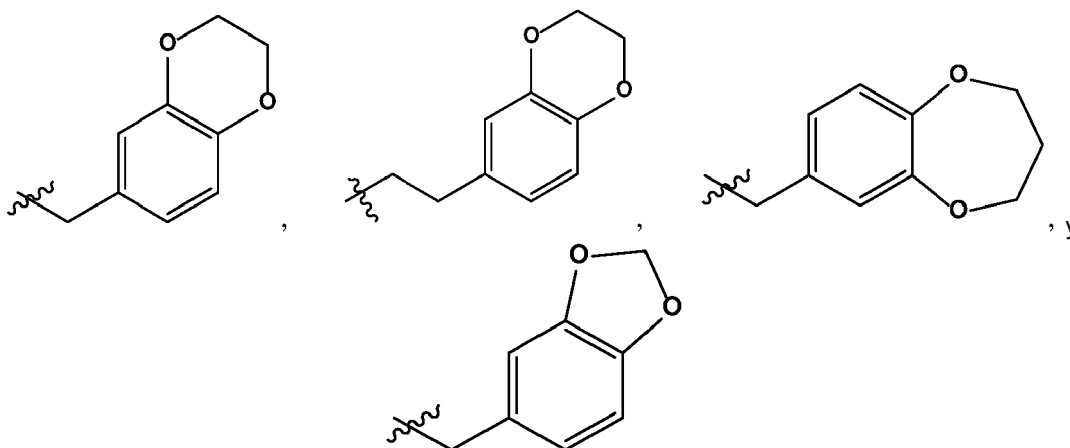
5 En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) e (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que n es 0 o 1, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -ORb y alquilo -C<sub>1-4</sub>, en los que dicho grupo alquilo -C<sub>1-4</sub> está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 átomos de halógeno seleccionados independientemente, y en los que Rb es tal como se definió anteriormente. En otra realización, n es 0.

10 En otra realización, compuestos de la divulgación son compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) e (IA), y las sales y solvatos de los mismos, en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, cuando son distintos de hidrógeno, se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en cloro, flúor, -CN, alquilo -C<sub>1-4</sub> no sustituido (tal como metilo o etilo), alquilo -C<sub>1-4</sub> sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor (tales como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo) y -ORb, en el que Rb es hidrógeno, alquilo -C<sub>1-4</sub> no sustituido (tal como metilo o etilo) o alquilo -C<sub>1-4</sub> sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor (tales como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo). En otra realización, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, cuando son distintos de hidrógeno, se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en cloro y -ORb, en el que Rb es hidrógeno o alquilo -C<sub>1-4</sub> no sustituido. En otra realización, Rb es hidrógeno o alquilo -C<sub>1-4</sub>.

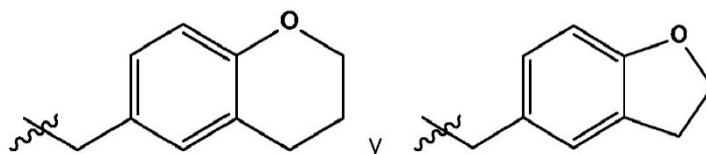
20 En otra realización, R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en:



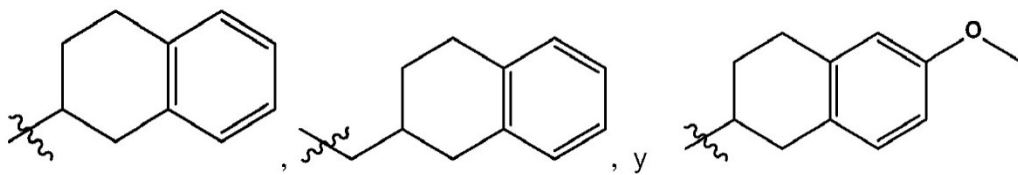
25 En otra realización, R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en:



30 En otra realización, R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

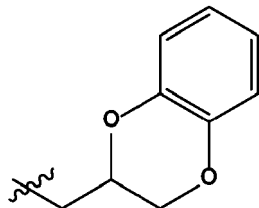


35 En otra realización, R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en:



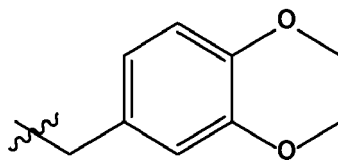
En otra realización, R<sup>7</sup> es:

5



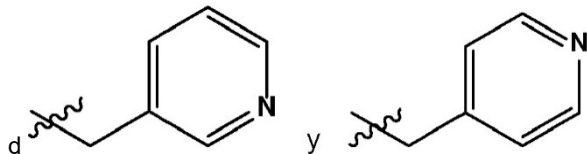
En otra realización, R<sup>7</sup> es:

10



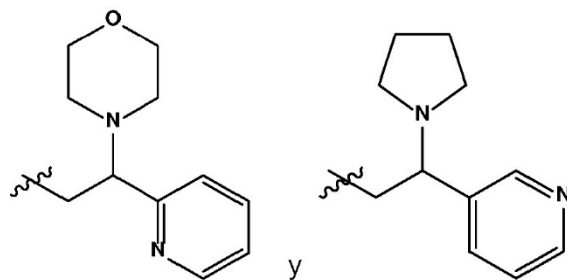
En otra realización, R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

15

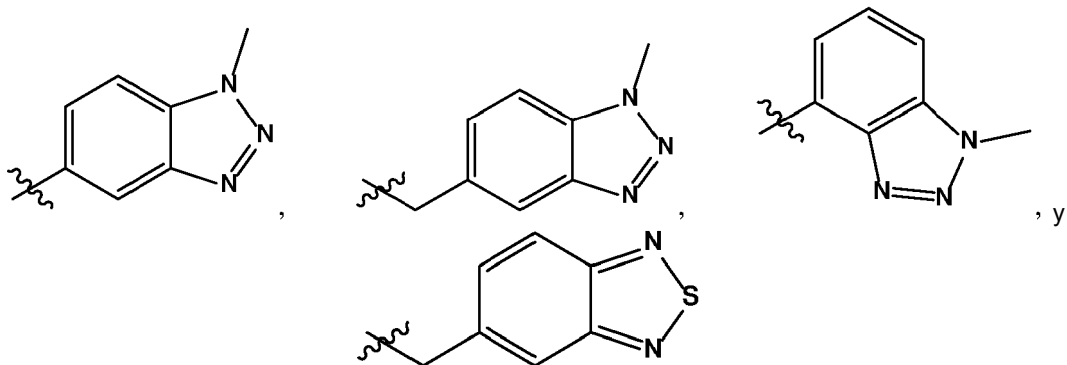


En otra realización, R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

20



En otra realización, R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en:



En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)benzamida;
- 5 3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(2-morfolino-2-(piridin-2-il)etil)benzamida;
- 3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)benzamida;
- N*-bencil-3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)benzamida;
- 10 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)benzamida;
- 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(2-(piridin-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida;
- 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(2-(piridin-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)etil)picolinamida;
- 15 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)picolinamida;
- N*-bencil-4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)picolinamida;
- 20 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(4-metoxibencil)picolinamida;
- 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(3-metoxibencil)picolinamida;
- 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(3,4-dimetoxibencil)picolinamida;
- 25 *N*-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil)-4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)picolinamida;
- 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)picolinamida;
- 30 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil)picolinamida;
- 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)picolinamida;
- N*-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)picolinamida;
- 35 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)picolinamida;
- 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(croman-6-ilmetil)picolinamida;
- 40 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metil)picolinamida;
- 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)picolinamida;
- 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(piridin-3-ilmetil)picolinamida;
- 45 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(piridin-4-ilmetil)picolinamida;
- 4-((7-metoxiisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(2-(piridin-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)etil)picolinamida;
- 50 *N*-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-4-((7-metoxiisoquinolin-1-il)amino)picolinamida;
- N*-bencil-4-((7-metoxiisoquinolin-1-il)amino)picolinamida;
- 5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(2-(piridin-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)etil)picolinamida;
- 55 5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)picolinamida;
- N*-bencil-5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)picolinamida;
- 60 5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(4-metoxibencil)picolinamida;
- 5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(3-metoxibencil)picolinamida;
- 5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(3,4-dimetoxibencil)picolinamida;
- 65 *N*-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil)-5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)picolinamida;

- 5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)picolinamida;
- 5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil)picolinamida;
- 5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)picolinamida;
- N*-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)picolinamida;
- 5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)picolinamida;
- 5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(croman-6-ilmetil)picolinamida;
- 5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)picolinamida;
- 5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metil)picolinamida;
- 5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)picolinamida;
- 5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(piridin-3-ilmetil)picolinamida;
- 5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(piridin-4-ilmetil)picolinamida;
- 5-((7-cetoxiisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)picolinamida;
- N*-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-5-((7-metoxiisoquinolin-1-il)amino)picolinamida;
- 5-((7-cetoxiisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metil)picolinamida;
- 5-((7-cianoisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)picolinamida;
- 5-((7-cianoisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(piridin-3-ilmetil)picolinamida;
- N*-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil)-5-((7-cianoisoquinolin-1-il)amino)picolinamida;
- 5-((5-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)picolinamida;
- 5-((5-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)picolinamida;
- 6-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(2-(piridin-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)etil)nicotinamida;
- 6-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)nicotinamida;
- N*-bencil-6-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)nicotinamida;
- 6-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(4-metoxibencil)nicotinamida;
- 6-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(3-metoxibencil)nicotinamida;
- 6-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(3,4-dimetoxibencil)nicotinamida;
- N*-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil)-6-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)nicotinamida;
- 6-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)nicotinamida;
- 6-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil)nicotinamida;
- N*-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-6-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)nicotinamida;
- 6-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(croman-6-ilmetil)nicotinamida;
- 5-((7-metoxiisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(piridin-3-ilmetil)picolinamida;
- 3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(2-(piridin-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)etil)bencenosulfonamida;
- 3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(2-morfolino-2-(piridin-2-il)etil)bencenosulfonamida;

- 3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-il)bencenosulfonamida;  
*N*-bencil-3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)bencenosulfonamida;  
 5 3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)bencenosulfonamida;  
 3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)bencenosulfonamida;  
 10 3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)bencenosulfonamida;  
 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(2-morfolino-2-(piridin-2-il)etil)bencenosulfonamida;  
 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-il)bencenosulfonamida;  
 15 *N*-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil)-3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)bencenosulfonamida;  
 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)bencenosulfonamida;  
 20 *N*-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil)-4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)bencenosulfonamida;  
 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)bencenosulfonamida;  
 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metil)bencenosulfonamida;  
 25 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)bencenosulfonamida; y  
*N*-bencil-4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)bencenosulfonamida;  
 30 y las sales y solvatos de los mismos.

El término “grupo protector de amina” o “grupo aminoprotector” tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo que bloquea (es decir, protege) la funcionalidad amina mientras que se llevan a cabo reacciones en otros grupos funcionales o partes de la molécula. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con la selección, unión y escisión de grupos protectores de amina y apreciarán que muchos grupos protectores diferentes se conocen en la técnica, siendo la idoneidad de un grupo protector u otro dependiente del esquema de síntesis particular planificado. Están disponibles tratados acerca del tema para su consulta, tales como Wuts, P. G. M. & Greene, T. W., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4<sup>a</sup> ed. J. Wiley & Sons, 2007), incorporado en el presente documento mediante referencia en su totalidad. Los grupos protectores de amina adecuados incluyen carbamato de metilo, terc-butiloxycarbonilo (carbamato de terc-butilo; BOC), carbamato de 9-fluorenilmetilo, carbamato de bencilo, carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo, trifluoroacetamida, bencilamina, alilamina, tritilamina, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, p-toluenosulfonilo y carbamato de alilo. En otra realización, el grupo amino protegido puede ser un grupo amino protegido con ftalimida (NPhth).

45 Los compuestos de las fórmulas (I) y (IA) pueden estar en forma de solvatos o sales, por ejemplo en los que los agentes de solvatación y/o los contraiones de la sal son especies farmacéuticamente aceptables.

Tal como se usan en el presente documento, los términos “halógeno” o “halo” se refieren a -F, -Cl, -Br o -I.

50 Tal como se usa en el presente documento, el término “hidroxi” o “hidroxilo” se refiere al grupo -OH,

Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilo” se refiere a un radical hidrocarburo lineal o ramificado que consiste en átomos de hidrógeno y carbono, que no contiene insaturación, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo y, a menos que se especifique otra cosa, un radical alquilo normalmente tiene de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>). Los grupos alquilo a modo de ejemplo pueden ser metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, terc-butilo, i-butilo y sec-butilo. En otra realización, el alquilo es alquilo C<sub>1-2</sub> (metilo o etilo).

Tal como se usa en el presente documento, el término “haloalquilo (C<sub>1-4</sub>)” se refiere a cualquiera de los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> mencionados anteriormente, sustituido con uno o más átomos de halógeno (átomos de flúor, cloro, bromo o yodo) (por ejemplo, grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo y triclorometilo). En otra realización, haloalquilo (C<sub>1-4</sub>) es monohaloalquilo (C<sub>1-4</sub>). El término “monohaloalquilo (C<sub>1-4</sub>)” indica que el grupo alquilo C<sub>1-4</sub> está sustituido exactamente con un átomo de halógeno. El término “dihaloalquilo (C<sub>1-4</sub>)” significa que el grupo alquilo C<sub>1-4</sub> está sustituido con dos átomos de halógeno. El término “trihaloalquilo (C<sub>1-4</sub>)” significa que el grupo alquilo C<sub>1-4</sub> está sustituido con tres átomos de halógeno. Los átomos de halógeno pueden unirse a los mismos o a diferentes átomos de carbono. El uno o más átomos de halógeno pueden iguales o diferentes.



Tal como se usa en el presente documento, el término “alcoxilo C<sub>1-4</sub>” se refiere a oxígeno sustituido por uno de los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> mencionados anteriormente (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, iso-propoxilo, butoxilo, terc-butoxilo, iso-butoxilo y sec-butoxilo), por ejemplo, por uno de los grupos alquilo C<sub>1-2</sub>.

Tal como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo” abarca radicales carbocíclicos saturados y, a menos que se especifique otra cosa, un radical cicloalquilo normalmente tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En otra realización, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C<sub>3-10</sub>.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilocicloalquilo” cuando se emplea en la definición de sustituyente se refiere a un grupo cicloalquilo que está unido a través de un radical alquileo con la estructura central que sustituye. Como ejemplo, un sustituyente de ciclopentiletilo es un sustituyente que consiste en un grupo ciclopentilo unido a través de un grupo etileno a la estructura central que sustituye.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “heterociclilo” o “grupo heterocíclico” abarcan normalmente un anillo carbocíclico C<sub>2-10</sub> monocíclico o policíclico, no aromático, saturado o insaturado, tal como un radical de 5 a 10 miembros, en el que uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 de los átomos de carbono, por ejemplo, 1 o 2 de los átomos de carbono se reemplaza por un heteroátomo seleccionado de N, O y S. En una realización, el heterociclilo es un heterociclilo C<sub>3-7</sub>, es decir, un heterociclilo que tiene 3-7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En otra realización, un heterociclilo es un heterociclilo C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros), es decir, un heterociclilo que tiene de 5 a 10 miembros, de los cuales 1-9 miembros son carbono. En otra realización, el heteroátomo es N. En otra realización, el heteroátomo es O.

En otra realización, los radicales heterociclilo están saturados. Un radical heterocíclico puede ser un solo anillo o dos o más anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo. Cuando un radical heterociclilo porta uno o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Dicho heterociclilo opcionalmente sustituido está normalmente no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen piperidilo, pirrolidilo, pirrolinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, cromanilo, isocromanilo, imidazolidinilo, oxiranilo, azaridinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo y 3-aza-tetrahidrofurano.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilheterociclilo” cuando se emplea en la definición de un sustituyente se refiere a un grupo heterociclilo tal como se definió anteriormente que está unido a través de un radical alquileo con la estructura central que sustituye. En una realización, el alquilheterociclilo es un heterociclilo C<sub>1-9</sub>-(de 5 a 10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>.

Tal como se usa en el presente documento, el término “arilo” designa normalmente a un radical arilo monocíclico o policíclico C<sub>6-10</sub>, tal como fenilo y naftilo. En otra realización, el arilo es fenilo. Dicho radical arilo opcionalmente sustituido está normalmente no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan, por ejemplo, de átomos de halógeno, por ejemplo, átomos de flúor o cloro, grupos hidroxilo, grupos alcóxicarbonilo en los que el resto alquilo tiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono, grupos hidroxycarbonilo, grupos carbamoilo, grupos nitro, grupos ciano, grupos alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, grupos alcoxilo C<sub>1-4</sub>, opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno y grupos hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>. Cuando un radical arilo porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. A menos que se especifique otra cosa, los sustituyentes en un grupo arilo está normalmente no sustituidos ellos mismos.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilarilo” cuando se emplea en la definición de un sustituyente se refiere a un grupo arilo tal como se definió anteriormente, que está unido a través de un radical alquileo con la estructura básica que sustituye.

Tal como se usa en el presente documento, el término “heteroarilo” designa normalmente un sistema de anillos de 5 a 10 miembros, que comprende al menos un anillo heteroaromático y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, normalmente 1, 2, 3 o 4 heteroátomos.

Un grupo heteroarilo puede comprender un solo anillo o dos o más anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo. Dicho grupo heteroarilo sustituido opcionalmente está normalmente no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan, por ejemplo, de átomos de halógeno, por ejemplo, átomos de flúor, cloro o bromo, grupos alcóxicarbonilo en los que el resto alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, grupos carbamoilo, grupos nitro, grupos hidroxilo, grupos alquilo C<sub>1-4</sub>, sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de átomos halógeno y grupos alcoxilo C<sub>1-4</sub>, sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de halógeno. Cuando un radical heteroarilo porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. A menos que se especifique otra cosa, los sustituyentes en un radical heteroarilo están normalmente no sustituidos ellos mismos.

Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, tetrazolilo, benzofuranilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, cinolinilo, triazolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, isoindolilo, imidazolidinilo, pteridinilo, tiantrenilo, pirazolilo, 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, y los diversos radicales de pirrolopiridilo.

En otra realización, el heteroarilo es un heteroarilo C<sub>1-9</sub>-(de 5 a 10 miembros). En otra realización, el heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -CN, -ORb, -SRb, -N(Rb)<sub>2</sub>, alquilo -C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1-9</sub>-(de 5 a 10 miembros) opcionalmente sustituido y heterociclilo C<sub>1-9</sub>-(de 5 a 10 miembros); dichos cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heterociclilo y alquilheterociclilo se fusionan opcionalmente con un (segundo) anillo adicional.

La mención de radicales heteroarilo opcionalmente sustituidos o restos dentro de la presente divulgación tiene por objeto cubrir los N-óxidos que pueden obtenerse a partir de estos radicales cuando comprenden N-átomos.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilheteroarilo” cuando se emplea en la definición de sustituyente se refiere a un grupo heteroarilo tal como se definió anteriormente que está unido a través de un radical alquileo con la estructura central que sustituye. En otra realización, el alquilheteroarilo es un heteroarilo C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros)-alquilo -C<sub>1-4</sub>.

El término “farmacéuticamente aceptable” se refiere a composiciones y entidades moleculares que son fisiológicamente tolerables y que normalmente no producen una reacción alérgica o una reacción desfavorable similar, tales como trastornos gástricos, mareos y similares, cuando se administran a un ser humano o animal. Por ejemplo, el término “farmacéuticamente aceptable” significa que está aprobado por un organismo regulador de un gobierno estatal o federal o está incluido en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en humanos.

El término “tratamiento” o “tratar” se refiere a administrar una terapia en una cantidad, manera o modo eficaces para mejorar una afección, síntoma o parámetro asociado con una afección o para prevenir la progresión de una afección, ya sea en un grado estadísticamente significativo o en un grado detectable por un experto en la técnica. Una cantidad, forma o modo eficaz puede variar dependiendo del tema y puede personalizarse para el paciente.

El término “aproximadamente”, tal como se usa en el presente documento en conexión con una cantidad medida, se refiere a las variaciones normales en esa cantidad medida, según lo esperado por el experto que hace la medición y que ejerce un nivel de cuidado acorde con el objetivo de la medición y la precisión del equipo de medición. Normalmente, el término “aproximadamente” incluye el número mencionado  $\pm 10\%$ . Por tanto, “aproximadamente 10” significa de 9 a 11.

Tal como se usa en el presente documento, el término “opcionalmente sustituido” se refiere a un grupo que puede estar no sustituido o sustituido.

El término “solvato” significa cualquier forma del compuesto activo de la divulgación que tiene otra molécula (por ejemplo, un disolvente polar tal como agua o etanol, una ciclodextrina o un dendrímero) unida al mismo mediante enlaces no covalentes. Los métodos de solvatación se conocen dentro de la técnica.

La divulgación también proporciona sales de los compuestos de la divulgación. Ejemplos no limitantes son sulfatos; sales de haluro de hidrógeno; fosfatos; sulfonatos de alcanos inferiores; arilsulfonatos; sales de ácidos mono-, di- o tribásicos alifáticos C<sub>1-20</sub> que pueden contener uno o más dobles enlaces, un núcleo arilo u otros grupos funcionales tales como hidroxilo, amino o ceto; sales de ácidos aromáticos en las que los núcleos aromáticos pueden o no estar sustituidos con grupos tales como hidroxilo, alcoxilo inferior, amino, mono- o di- alquilamino inferior sulfonamido. También se incluyen dentro del alcance de la divulgación sales cuaternarias del átomo de nitrógeno terciario con sulfatos o haluros de alquilo inferiores, y derivados oxigenados del átomo de nitrógeno terciario, tales como los N-óxidos. En la preparación de las formulaciones de dosificación, los expertos en la técnica seleccionarán las sales farmacéuticamente aceptables.

Pueden prepararse solvatos y sales mediante métodos conocidos en el estado de la técnica. Cabe señalar que los solvatos no farmacéuticamente aceptables también se encuentran dentro del alcance de la divulgación porque pueden ser útiles en la preparación de sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la divulgación también buscan incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C o el reemplazo de un nitrógeno por un nitrógeno enriquecido en <sup>15</sup>N se encuentran dentro del alcance

de esta divulgación.

5 Algunos de los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden por tanto dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas, tales como epímeros. La presente divulgación pretende abarcar los usos de todas las formas posibles, así como su formas racémica y resuelta y mezclas de las mismas. Los enantiómeros individuales pueden separarse según métodos conocidos por los expertos habituales en la técnica en vista de la presente divulgación. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que incluyan tanto isómeros geométricos E como Z. Está previsto que todos los tautómeros estén englobados por la presente divulgación también.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término “estereoisómeros” es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren solo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares entre sí (diastereómeros).

15 El término “centro quiral” se refiere a un átomo de carbono al que se unen cuatro grupos diferentes.

20 El término “epímero” se refiere a diastereómeros que tienen configuración opuesta en solo uno de los dos o más centros tetraédricos estereogénicos presentes en las respectivas entidades moleculares.

El término “centro estereogénico” es un átomo, que lleva grupos de manera que un intercambio de dos grupos cualesquiera conduce a un estereoisómero.

25 Los términos “enantiómero” y “enantiomérico” se refieren a una molécula que no puede superponerse con su imagen especular y por lo tanto es ópticamente activa, en la que el enantiómero rota el plano de luz polarizada en un sentido y su compuesto de imagen especular rota el plano de luz polarizada en el sentido opuesto.

30 El término “racémico” se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y cuya mezcla es ópticamente inactiva.

El término “resolución” se refiere a la separación, concentración o agotamiento de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

35 Los términos “un” y “una” se refieren a uno/a o más.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término “terapia de reemplazo enzimático” o “ERT” se refiere a administrar una enzima natural o recombinante producida de manera exógena o análogo de la misma a un paciente que la necesita. En el caso de una enfermedad de almacenamiento lisosomal, por ejemplo, el paciente acumula niveles nocivos de un sustrato (es decir, material almacenado) en lisosomas debido a una deficiencia o defecto en una enzima responsable de metabolizar el sustrato, o debido a una deficiencia en un activador enzimático requerido para una función enzimática apropiada. Se proporciona terapia de reemplazo enzimático al paciente para reducir los niveles de sustrato acumulado (es decir, reducción) en los tejidos afectados. En la técnica se conocen terapias de reemplazo enzimático para tratar enfermedades de almacenamiento lisosomal. Según una terapia de combinación de la divulgación, puede usarse una enzima lisosomal, por ejemplo,  $\beta$ -galactosidasa, para la terapia de reemplazo enzimático para reducir los niveles del sustrato correspondiente, por ejemplo, gangliósido GM1, glicoproteína, sulfato de queratán, en un paciente que tiene gangliosidosis GM1 o síndrome de Morquio B.

50 Tal como se usa en el presente documento, una “cantidad eficaz” de una enzima, cuando se administra a un sujeto en una terapia de combinación de la divulgación, es una cantidad suficiente para mejorar el curso clínico de una enfermedad de almacenamiento lisosomal, donde la mejoría clínica se mide por cualquiera de la variedad de parámetros bien conocidos por el experto.

55 Tal como se usa en el presente documento, el término “chaperona de molécula pequeña” se refiere a un compuesto, distinto de un compuesto de la divulgación, que es capaz de unirse alostérica o competitivamente a una enzima mutada, por ejemplo,  $\beta$ -galactosidasa, estabilizando de ese modo la enzima contra la degradación. En algunas realizaciones, la chaperona de molécula pequeña facilita el plegamiento y transporte apropiados de una enzima a su sitio de acción. En la técnica se conocen chaperonas de molécula pequeña para el tratamiento de enfermedades de almacenamiento lisosomal. Véanse, por ejemplo, el documento US 2016/0207933 A1 y el documento WO 2011/049737 A1.

60

### Síntesis de compuestos de la divulgación

65 Otro aspecto de la divulgación se refiere a procedimientos para obtener compuestos de la divulgación. Los siguientes métodos describen los procedimientos para obtener compuestos de la divulgación, o solvatos o sales de los mismos.

En los esquemas siguientes se resumen diversas rutas de síntesis para sintetizar compuestos de la fórmula (I).

El esquema 1 ilustra las diferentes rutas de síntesis para obtener compuestos de fórmula (I) en la que uno de A<sup>2</sup> es C(CONHR<sup>7</sup>). Estos compuestos tienen la fórmula (Ia).

5 El esquema 2 ilustra las diferentes rutas de síntesis para obtener compuestos de fórmula (I) en la que A<sup>3</sup> es C(CONHR<sup>7</sup>). Estos compuestos tienen la fórmula (Ib).

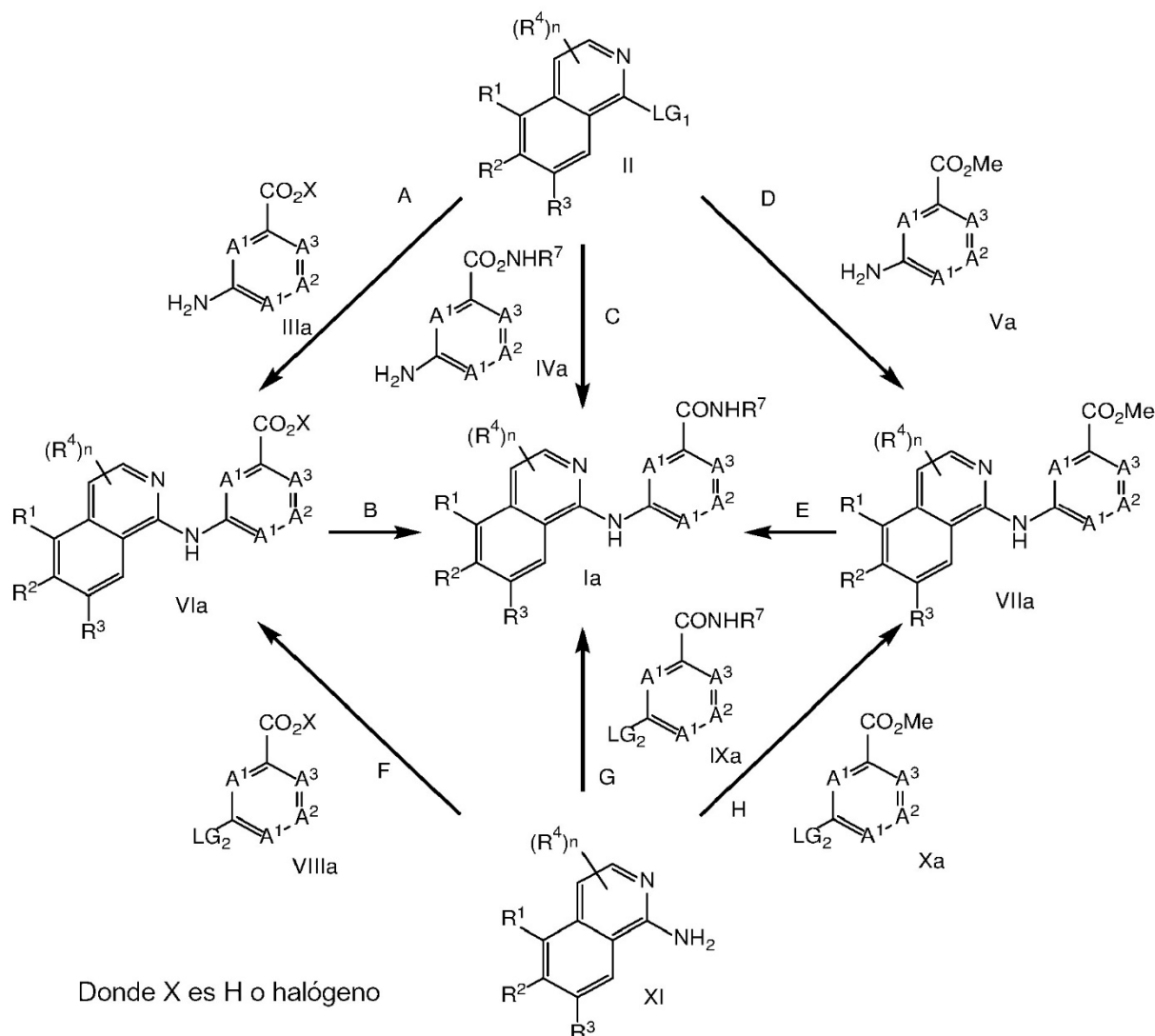
10 Los esquemas 3 y 5 ilustran las diferentes rutas de síntesis para obtener compuestos de fórmula (I) en la que uno de los A<sup>2</sup> es C(SO<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>). Estos compuestos tienen la fórmula (Ic).

Los esquemas 4 y 6 ilustran las diferentes rutas de síntesis para obtener compuestos de fórmula (I) en la que A<sup>3</sup> es C(SO<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>). Estos compuestos tienen la fórmula (Id).

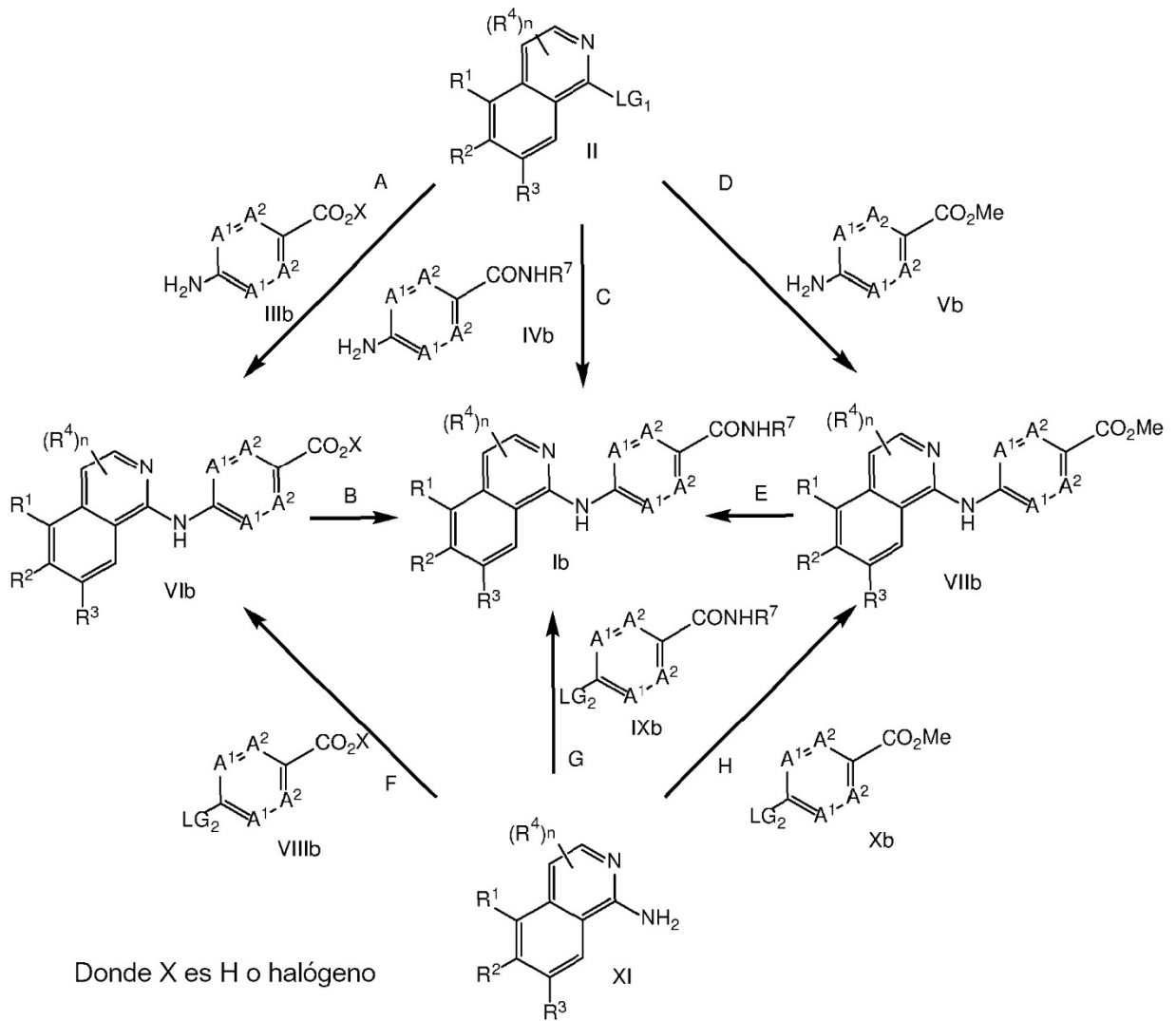
15 Los esquemas 1 y 2 son prácticamente idénticos con la excepción de la posición del ácido carboxílico/cloruro de ácido/amida/éster en el anillo de seis miembros (III, IV, V, VIII, IX y X) y la isoquinolina (Ia, Ib, VIa, VIb, VIIa y VIIb). Por tanto, las diferentes reacciones A a H y sus condiciones se describirán juntas para los dos esquemas.

20 Los esquemas 3 y 5 y los esquemas 4 y 6 son prácticamente idénticos con la excepción de la posición del grupo sulfonilo en el anillo de seis miembros (IV, VIII, IX, XII, XIII, XIV, XV y XVII) y la isoquinolina (Ia, Ib, VI y XVI). Por tanto, las diferentes reacciones I a Q y sus condiciones se describirá juntas para las dos parejas de esquemas.

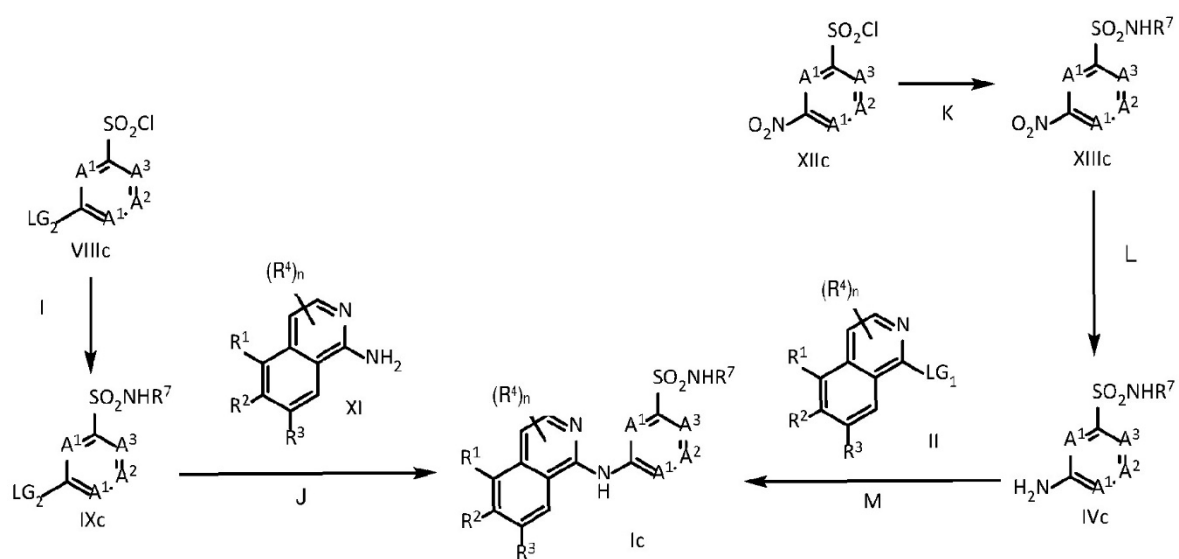
Esquema 1.



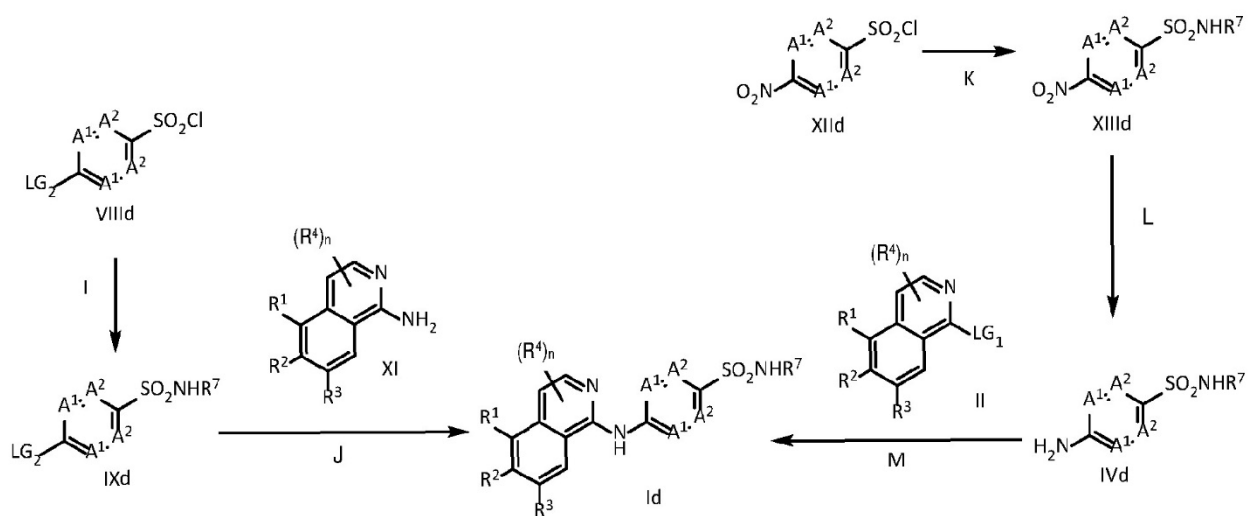
Esquema 2.



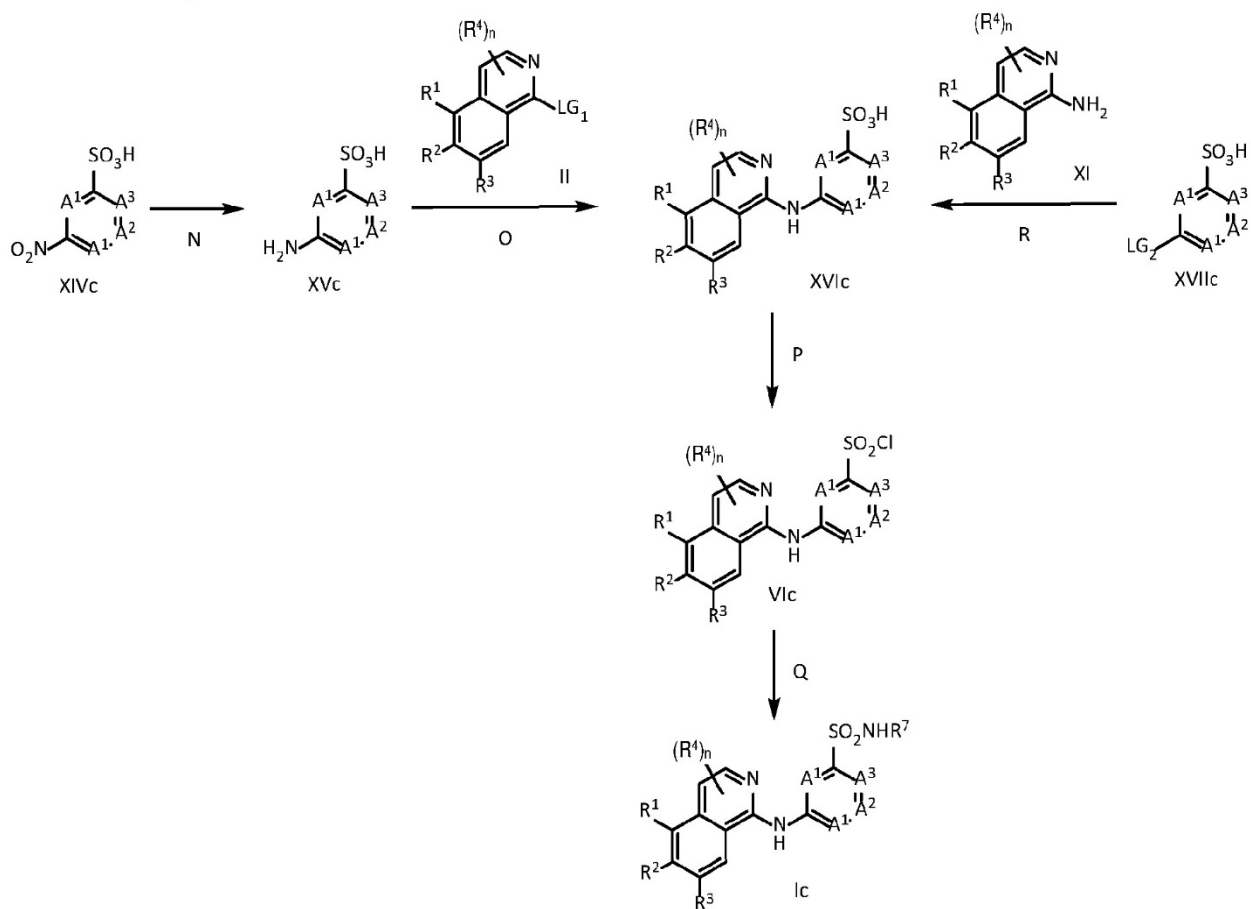
Esquema 3.



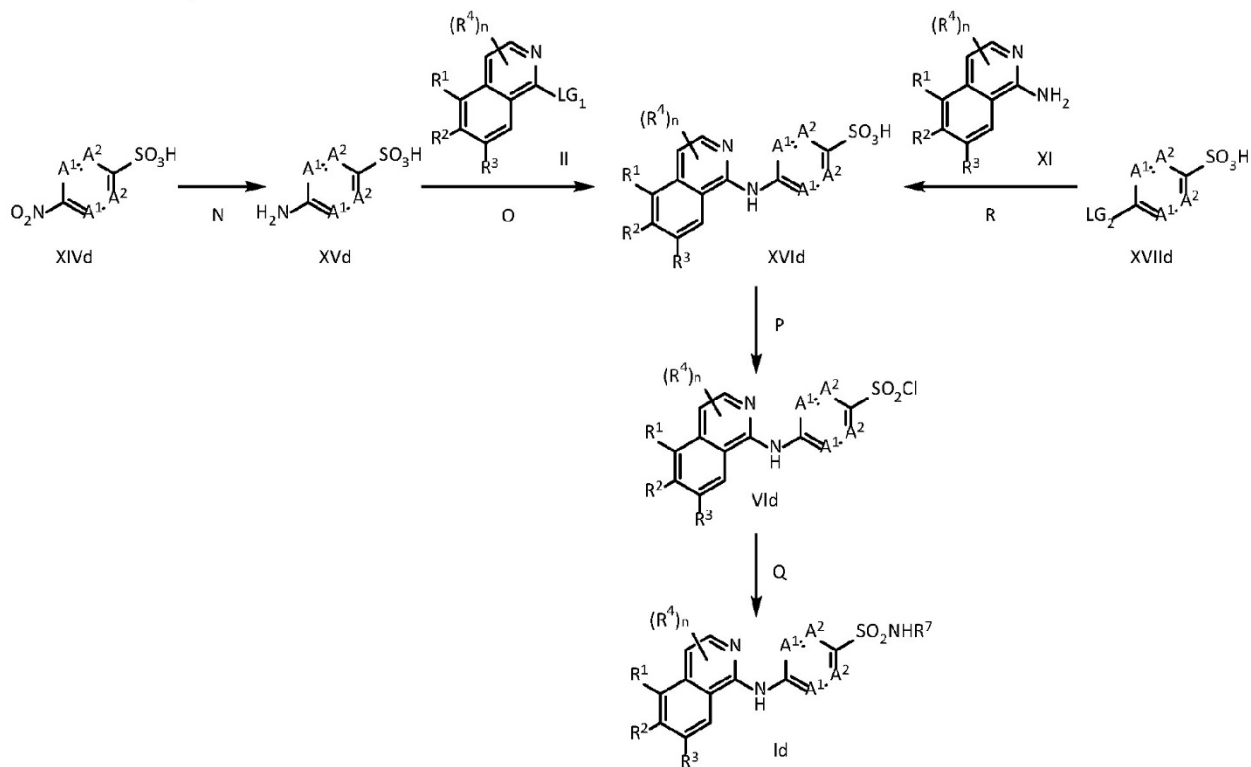
Esquema 4.



Esquema 5.



Esquema 6.



**Método 1****Etapa 1**

5 En un primer método según la divulgación, un compuesto de fórmula (II) en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n son tal como se definieron anteriormente para la fórmula (I) y LG<sub>1</sub> es un grupo saliente se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III), en la que A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son tal como se definieron anteriormente para la fórmula (I), para producir un compuesto de fórmula (VI), tal como se ilustra en la reacción A del esquema anterior (esquemas 1 y 2).

10 La reacción A se usa para preparar compuestos de fórmula (VIa) o (VIb) mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb) con un compuesto de fórmula (II) en la que LG<sub>1</sub> representa un grupo saliente tal como yodo, bromo, cloro o un grupo sulfonato (por ejemplo, -OS(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> u -OS(O)<sub>2</sub>PhMe). Dicha reacción puede realizarse en condiciones convencionales en presencia de una base adecuada, tal como piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, diisopropilamina, terc-butoxido de potasio, hidróxido de sodio o mezclas de los mismos), y un disolvente apropiado, tal como piridina, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, agua o mezclas de los mismos y, por ejemplo, a alrededor de la temperatura ambiente o superior, o en condiciones de reacción de irradiación de microondas.

20 La reacción también puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador metálico apropiado (o una sal o complejo del mismo), tal como Cu, Cu(OAc)<sub>2</sub>, CuI (o complejo de CuI/diamina), tris(trifenilfosfina)bromuro de cobre, Pd(OAc)<sub>2</sub>, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), dímero de cloruro de paladio(π-cinamilo), Pd[P(p-tol)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Pd[P(o-tol)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, NiCl<sub>2</sub> o Ni(COD)<sub>2</sub>, y también opcionalmente en presencia de un aditivo, tal como Ph<sub>3</sub>P, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, XantPhos, Josiphos, MorDalphos, Nal o un éter corona apropiado, tal como 18-corona-6-benceno, en presencia de una base apropiada, tal como hidruro de sodio, trietilamina, piridina, N,N'-dimetiletilendiamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de potasio, carbonato de cesio, bis(trimetilsilil)amida de litio, terc-butoxido de sodio o terc-butoxido de potasio (o una mezcla de los mismos, opcionalmente en presencia de tamices moleculares de 4Å), en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano, dioxano, tolueno, etanol, isopropanol, dimetilformamida, etilenglicol, dimetil éter de etilenglicol, agua, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos) o ausencia de disolvente.

30 La reacción puede llevarse a cabo con grupos protectores presentes y esos grupos protectores pueden retirarse después de la reacción. El experto en la técnica conoce grupos protectores adecuados (véase T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, Nueva York, 1999).

**Etapa 2**

40 El ácido carboxílico o cloruro de ácido del compuesto de fórmula (VIa) o (VIb) se convierte posteriormente en un grupo amida sustituido para producir el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) según la divulgación tal como se ilustra en la reacción B de los esquemas anteriores (esquemas 1 y 2). La reacción B se lleva a cabo en condiciones convencionales de acoplamiento de amida, por ejemplo, en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-ciclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (o clorhidrato de los mismos), carbonato de N,N'-disuccinimidilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (es decir, hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris-pirrolidinofosfonio, hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio, tetra-fluorocarbonato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, 1-ciclohexilcarbodiimido-3-propiloximetilpoliestireno, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio), opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, hidruro de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, diisopropilamina, hidróxido de sodio, terc-butoxido de potasio y/o diisopropilamida de litio (o variantes de los mismos) y un disolvente apropiado (por ejemplo, tetrahidrofurano, piridina, tolueno, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, dimetilformamida, trifluorometilbenceno, dioxano o trietilamina). Tales reacciones pueden realizarse en presencia de un aditivo adicional, tal como hidrato de 1-hidroxibenzotriazol.

55 La mezcla de reacción se agita a baja temperatura o temperatura ambiente, o se calienta hasta que se hayan consumido los materiales de partida. La reacción puede llevarse a cabo con grupos protectores presentes y esos grupos protectores pueden retirarse después de la reacción. El experto en la técnica conoce grupos protectores adecuados (véase T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, Nueva York, 1999).

**Método 2**

60 En un segundo método, según la divulgación, un compuesto de fórmula (II) en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n son tal como se definieron anteriormente para la fórmula (I) y LG<sub>1</sub> es un grupo saliente, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (IVa) o (IVb), en la que A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son tal como se definieron anteriormente para la fórmula (I), para producir un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) respectivamente según la divulgación tal como se ilustra en la reacción C del esquema anterior (esquemas 1 y 2).

65



La reacción C se lleva a cabo en condiciones convencionales de arilación de aminas, tales como las explicadas para la etapa 1 del método 1 descrito anteriormente (esquemas 1 y 2).

### Método 3

#### Etapa 1

En un tercer método, según la divulgación, un compuesto de fórmula (II) en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $n$  son tal como se definieron anteriormente para la fórmula (I) y  $LG_1$  es un grupo saliente, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (Va) o (Vb), en la que  $A^1$ ,  $A^2$  y  $A^3$  son tal como se definieron anteriormente para la fórmula (I), para producir un compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb) respectivamente según la divulgación tal como se ilustra en la reacción D del esquema anterior (esquemas 1 y 2).

La reacción D se lleva a cabo en condiciones convencionales de arilación de aminas, tales como las explicadas para la etapa 1 del método 1 descrito anteriormente (esquemas 1 y 2).

#### Etapa 2

El éster del compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb) se convierte posteriormente en un grupo amida sustituido para producir el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) según la divulgación tal como se ilustra en la reacción E de los esquemas anteriores (esquemas 1 y 2). La reacción E se realiza en condiciones de amidación convencionales, por ejemplo en presencia de un catalizador de metal o base adecuado (por ejemplo, trimetilaluminio, etóxido de antimonio (III), yoduro de indio (III), isopropóxido de titanio (IV), terc-butoxido de zirconio (IV), terc-butoxido de hafnio (IV), polvo de zinc, metóxido de sodio, metóxido de potasio, 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno, 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-imidazolio, (PNN)Ru(II), di- $\mu$ -cloro-bis[cloro-(pentametilciclopentadienil)-iridio (III)], trifluorometano-sulfonato de lantano (III), nitruro de magnesio), opcionalmente en presencia de un aditivo adecuado (por ejemplo, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, 1-hidroxibenzotriazol, hidroxiprolina, 4-trifluorometilfenol) y un disolvente apropiado (por ejemplo, metanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, 2-metiltetrahidrofurano, tolueno, benceno, diclorometano, agua, dimetilformamida de cloroforno, o mezclas de los mismos) o ausencia de disolvente. Tales reacciones pueden realizarse en presencia de una base adicional tal como terc-butoxido de potasio o acetato de sodio.

Esta reacción puede llevarse a cabo en condiciones de reacción de irradiación de microondas.

Alternativamente, el grupo éster puede transformarse en el grupo ácido carboxílico en condición convencional (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de litio o ácido clorhídrico), grupo ácido carboxílico que se convierte luego en condiciones de amidación convencionales tales como las explicadas para la etapa 2 del método 1 descrito anteriormente (esquemas 1 y 2).

La mezcla de reacción se agita a baja temperatura o temperatura ambiente, o se calienta hasta que se hayan consumido los materiales de partida. La reacción puede llevarse a cabo con grupos protectores presentes y esos grupos protectores pueden retirarse después de la reacción. El experto en la técnica conoce grupos protectores adecuados (véase T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, Nueva York, 1999).

### Método 4

En otro método, según la divulgación, un compuesto de fórmula (XI) en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $n$  son tal como se definieron anteriormente para la fórmula (I) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VIIIa) o (VIIIb), en la que  $A^1$ ,  $A^2$  y  $A^3$  son tal como se definieron anteriormente y  $LG_2$  es un grupo saliente, para producir un compuesto de fórmula (VIa) o (VIb) tal como se ilustra en la reacción F del esquema anterior (esquemas 1 y 2).

La reacción F se lleva a cabo en condiciones convencionales de arilación de aminas, tales como las explicadas para la etapa 1 del método 1 descrito anteriormente (esquemas 1 y 2).

### Método 5

En otro método, según la divulgación, un compuesto de fórmula (XI) en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $n$  son tal como se definieron anteriormente para la fórmula (I), se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (IXa) o (IXb), en la que  $A^1$ ,  $A^2$  y  $A^3$  son tal como se definieron anteriormente para la fórmula (I) y  $LG_2$  es un grupo saliente, para producir un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) respectivamente según la divulgación tal como se ilustra en la reacción G del esquema anterior (esquemas 1 y 2).

La reacción G se lleva a cabo en condiciones convencionales de arilación de aminas, tales como las explicadas para la etapa 1 del método 1 descrito anteriormente (esquemas 1 y 2).

**Método 6**

En otro método, según la divulgación, un compuesto de fórmula (XI) en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n son tal como se definieron anteriormente para la fórmula (I), se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (Xa) o (Xb), en la que A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son tal como se definieron anteriormente y LG2 es un grupo saliente, para producir un compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb) respectivamente según la divulgación tal como se ilustra en la reacción H del esquema anterior (esquemas 1 y 2).

La reacción H se lleva a cabo en condiciones convencionales de arilación de aminas tales como las explicadas para la etapa 1 del método 1 descrito anteriormente (esquemas 1 y 2).

**Método 7****Etapas 1**

En otro método, según la divulgación, el cloruro de sulfonilo del compuesto de fórmula (VIIIc) o (VIIId), en el que, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n son tal como se definió anteriormente para la fórmula (I), se convierte en un grupo sulfonamida sustituido para producir el compuesto de fórmula (IXc) o (IXd) según la divulgación tal como se ilustra en la reacción I de los esquemas anteriores (esquemas 3 y 4).

La reacción I se lleva a cabo en condiciones de acoplamiento convencionales en un disolvente adecuado y en presencia de una base adecuada tales como las explicadas para la etapa 2 del método 1 descrito anteriormente (esquemas 1 y 2).

**Etapas 2**

El compuesto de fórmula (IXc) o (IXd) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XI) para producir un compuesto de fórmula (Ic) o (Id) respectivamente según la divulgación tal como se ilustra en la reacción J del esquema anterior (esquemas 3 y 4).

La reacción J se lleva a cabo en condiciones convencionales de arilación de aminas, tales como las explicadas para la etapa 1 del método 1 descrito anteriormente (esquemas 1 y 2).

**Método 8****Etapas 1**

En otro método, según la divulgación, el cloruro de sulfonilo del compuesto de fórmula (XIIc) o (XIId), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n son tal como se definieron anteriormente para la fórmula (I), se convierte en un grupo sulfonamida sustituido para producir el compuesto de fórmula (XIIIc) o (XIId) según la divulgación tal como se ilustra en la reacción K de los esquemas anteriores (esquemas 3 y 4).

La reacción K se lleva a cabo en condiciones de acoplamiento convencionales en un disolvente adecuado y en presencia de una base adecuada, tales como las explicadas para la etapa 2 del método 1 descrito anteriormente (esquemas 1 y 2).

**Etapas 2**

El grupo nitro del compuesto de fórmula (XIIIc) o (XIId) se reduce posteriormente a un grupo amina primaria para producir el compuesto de fórmula (IVc) o (IVd) según la divulgación tal como se ilustra en la reacción L del esquema anterior (esquemas 3 y 4). La reacción L se lleva a cabo con un agente reductor adecuado, como Fe, SnCl<sub>2</sub>, níquel Raney, paladio y H<sub>2</sub>/PtO<sub>2</sub>. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ácido, tal como ácido acético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, y en un disolvente adecuado, tal como acetato de etilo, agua, metanol, etanol y/o tetrahidrofurano. Pueden emplearse otros agentes reductores o ácidos, tal como conoce el experto en la técnica. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, o se calienta hasta que se hayan consumido los materiales de partida. La reacción puede llevarse a cabo con grupos protectores presentes y esos grupos protectores pueden retirarse después de la reacción. El experto en la técnica conoce grupos protectores adecuados (véase T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, Nueva York, 1999).

**Etapas 3**

El compuesto de fórmula (IVc) o (IVd) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (II) para producir un compuesto de fórmula (Ic) o (Id) respectivamente según la divulgación tal como se ilustra en la reacción M del esquema anterior (esquemas 3 y 4).

La reacción M se lleva a cabo en condiciones convencionales de arilación de aminas, tales como las explicadas para la etapa 1 del método 1 descrito anteriormente (esquemas 1 y 2).

**Método 9****Etapas 1**

- 5 En otro método, según la divulgación, el grupo nitro del compuesto de fórmula (XIVa) o (XIVb) en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $n$  tal son como se definieron anteriormente para la fórmula (I), se reduce a un grupo amina para producir el compuesto de fórmula (XVc) o (XVd) según la divulgación tal como se ilustra en la reacción N de los esquemas anteriores (esquemas 5 y 6).
- 10 La reacción N se lleva a cabo en condiciones de reducción convencionales en un disolvente adecuado y en presencia de un agente reductor adecuado tales como las explicadas para la etapa 2 del método 8 descrito anteriormente (esquemas 3 y 4).

**Etapas 2**

- 15 El compuesto de fórmula (XVc) o (XVd) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (II) para producir un compuesto de fórmula (XVIc) o (XVIId) respectivamente según la divulgación tal como se ilustra en la reacción O del esquema anterior (esquemas 5 y 6).
- 20 La reacción O se lleva a cabo en condiciones convencionales de arilación de aminas, tales como las explicadas para la etapa 1 del método 1 descrito anteriormente (esquemas 1 y 2).

**Etapas 3**

- 25 El grupo ácido sulfónico del compuesto de fórmula (XVIc) o (XVIId) se transforma posteriormente en un grupo cloruro de sulfonilo para producir el compuesto de fórmula (VIc) o (VIId) según la divulgación tal como se ilustra en la reacción P del esquema anterior (esquemas 5 y 6). La reacción P se lleva a cabo con un agente clorado adecuado, tal como  $\text{POCl}_5$ ,  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{ClSO}_3\text{H}$ , dicloruro de oxalilo, tricloruro cianúrico o *N*-clorosuccinimida. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un aditivo, tal como 18-corona-6, o base adecuada, tal como hidróxido de sodio o piridina. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, dimetilformamida, acetona y/o tetracloruro de carbono (o mezcla de los mismos). Pueden emplearse otros agentes clorados, bases o aditivos, tal como conoce por el experto en la técnica. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, o se calienta hasta que se hayan consumido los materiales de partida. La reacción puede llevarse a cabo con grupos protectores presentes y esos grupos protectores pueden eliminarse después de la reacción. El experto en la técnica conoce grupos protectores adecuados (véase T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, Nueva York, 1999).
- 30
- 35

**Etapas 4**

- 40 El grupo cloruro de sulfonilo del compuesto de fórmula (VIc) o (VIId) se transforma en una sulfonamida sustituida para producir el compuesto de fórmula (Ic) o (Id) respectivamente según la divulgación tal como se ilustra en la reacción Q del esquema anterior (esquemas 5 y 6).
- 45 La reacción Q se lleva a cabo en condiciones de acoplamiento convencionales en un disolvente adecuado y en presencia de una base adecuada tales como las explicadas para la etapa 2 del método 1 descrito anteriormente (esquemas 1 y 2).

**Método 10**

- 50 En otro método, según la divulgación, el compuesto de fórmula (XVIIc) o (XVIIId) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XI) para producir un compuesto de fórmula (XVIc) o (XVIId) respectivamente según la divulgación tal como se ilustra en la reacción R del esquema anterior (esquemas 5 y 6).

- 55 Se usa la reacción R para preparar compuestos de fórmula (XVIc) o (XVIId) por reacción de un compuesto de fórmula (XVIIc) o (XVIIId) con un compuesto de fórmula (XI) en la que  $\text{LG}_2$  representa un grupo saliente, tal como yodo, bromo, cloro o un grupo sulfonato (por ejemplo,  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$  u  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{PhMe}$ ). Dicha reacción puede realizarse en condiciones convencionales en presencia de una base adecuada, tal como hidróxido de sodio, carbonato de sodio o bicarbonato de sodio. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador o aditivo, tal como yoduro de cobre, óxido de magnesio, tiourea o hidrazina. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado, tal como agua, etanol, metanol o una mezcla de los mismos. Pueden emplearse otras bases, catalizadores o aditivos, tal como conoce el experto en la técnica. La mezcla de reacción se agita a baja temperatura, temperatura ambiente, o se calienta hasta que se hayan consumido los materiales de partida. La reacción puede llevarse a cabo con grupos protectores presentes y esos grupos protectores pueden retirarse después de la reacción. Los expertos en la técnica conocen grupos protectores adecuados (véase T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, Nueva York, 1999).
- 60
- 65

### Uso de los compuestos de la divulgación

Los compuestos de la divulgación tienen la capacidad de unirse alostéricamente a la enzima  $\beta$ -galactosidasa mutada y, de ese modo, estabilizar la enzima contra la desnaturalización. Por tanto, pueden usarse/administrarse compuestos de la divulgación para tratar y/o prevenir afecciones asociadas con la alteración de la actividad de la  $\beta$ -galactosidasa, específicamente galactosidasa  $\beta$ -1 o GLB1, incluyendo gangliosidosis GM1 y síndrome de Morquio, tipo B, en un paciente que padece dicha afección.

Por consiguiente, la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento o prevención de una afección asociada con la alteración de la actividad de GLB1 en un paciente, que comprende la administración al paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) o (IA), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente divulgación también se refiere a un método de tratamiento de gangliosidosis GM1 o síndrome de Morquio B en un paciente, que comprende la administración al paciente que lo necesita de una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) o (IA), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el método de tratamiento de gangliosidosis GM1 o síndrome de Morquio B en un paciente comprende además la administración al paciente de una cantidad eficaz de una enzima para terapia de reemplazo enzimático. En otra realización, la enzima es  $\beta$ -galactosidasa o un análogo de la misma. En otra realización, el método comprende además la administración al paciente de una chaperona de molécula pequeña. En una realización, la chaperona de molécula pequeña se une competitivamente a una enzima. En otra realización, la chaperona de molécula pequeña se selecciona del grupo que consiste en iminoalditoles, iminoazúcares, aminoazúcares, tiofenilglicósidos, inhibidores de glicosidasa, sulfatasa, glicosiltransferasa, fosfatasa y peptidasa. En otra realización, se seleccionan chaperonas de molécula pequeña adecuadas del grupo que consiste en 1-desoxigalactonojirimicina (DGJ), N-nonildesoxinojirimicina (NN-DNJ), N-butildesoxigalactonojirimicina (NB-DGJ), galactosa, iminoalditol fluorado y epi-isofagomina.

La presente divulgación también se refiere a un método de aumento de la actividad de  $\beta$ -galactosidasa en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas definidas (I) o (IA), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente divulgación se refiere también al uso de un compuesto representado por cualquiera de las fórmulas definidas (I) o (IA), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar y/o evitar una afección asociada con la alteración de la actividad de  $\beta$ -galactosidasa, específicamente galactosidasa  $\beta$ -1 o GLB1, incluyendo gangliosidosis GM1 y síndrome de Morquio, tipo B, en un paciente que padece dicha afección.

La presente divulgación también se refiere a un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) o (IA), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de gangliosidosis GM1 o síndrome de Morquio B en un paciente. En una realización, el compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) o (IA), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al paciente en combinación con una cantidad eficaz de una enzima para la terapia de reemplazo enzimático. En otra realización, la enzima es  $\beta$ -galactosidasa o un análogo de la misma. En otra realización el compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) o (IA), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al paciente en combinación con una chaperona de molécula pequeña. En una realización, la chaperona de molécula pequeña se une competitivamente a una enzima. En otra realización, la chaperona de molécula pequeña se selecciona del grupo que consiste en iminoalditoles, iminoazúcares, aminoazúcares, tiofenilglicósidos, inhibidores de glicosidasa, sulfatasa, glicosiltransferasa, fosfatasa y peptidasa. En otra realización, se seleccionan chaperonas de molécula pequeña adecuadas del grupo que consiste en 1-desoxigalactonojirimicina (DGJ), N-nonildesoxinojirimicina (NN-DNJ), N-butildesoxigalactonojirimicina (NB-DGJ), galactosa, iminoalditol fluorado y epi-isofagomina.

Tal como se muestra en las figuras 1A, 1B, 2A y 2B, el contenido de gangliósido GM1 se redujo en los fibroblastos GM11473 después del tratamiento con un compuesto de la divulgación (tal como se muestra en las figuras 2A y 2B) en comparación con células cultivadas en ausencia de un compuesto de la divulgación (tal como se muestra en las figuras 1A y 1B). Las figuras 1A y 1B muestran la acumulación de gangliósido GM1 en células GM11473 no tratadas en dos imágenes de fluorescencia separadas para el mismo conjunto de muestras (el color blanco muestra la acumulación de gangliósido GM1). Las figuras 2A y 2B muestran una reducción de la acumulación de gangliósido GM1 en células GM11473 tratadas con un compuesto de la divulgación a 50  $\mu$ M en dos imágenes de fluorescencia separadas para el mismo conjunto de muestras (el color blanco muestra la acumulación de gangliósido GM1). Por consiguiente, los compuestos de la divulgación muestran eficacia en el tratamiento y/o la prevención de afecciones asociadas con la alteración de la actividad de  $\beta$ -galactosidasa, específicamente galactosidasa  $\beta$ -1 o GLB1, ya que reducen la acumulación de gangliósido GM1.

### Composiciones farmacéuticas

Debido a su actividad, los compuestos de la divulgación pueden usarse en medicina humana. Tal como se describió anteriormente, los compuestos de la divulgación son útiles para tratar o prevenir una afección asociada con la

alteración de la actividad de  $\beta$ -galactosidasa. Los compuestos de la divulgación pueden administrarse a cualquier paciente que padece dicha afección. El término "paciente" tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier ser humano que pueda experimentar los efectos beneficiosos de un compuesto de la divulgación.

- 5 Cuando se administra a un paciente, un compuesto de la divulgación pueden administrarse como componente de una composición que comprende un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

10 El compuesto de la divulgación puede administrarse en combinación con al menos otro agente terapéutico. En una realización, el agente terapéutico comprende una enzima para la terapia de reemplazo enzimático. En otra realización, el agente terapéutico comprende una chaperona de molécula pequeña. La administración del compuesto de la divulgación con al menos otro agente terapéutico puede ser secuencial o simultánea. En una realización, el compuesto de la invención y el al menos un otro agente terapéutico se administran en formas de dosificación separadas. En otra realización, el compuesto de la invención y el al menos un otro agente terapéutico se administran simultáneamente en la misma forma de dosificación.

15 El término "excipiente" se refiere a un vehículo, diluyente o adyuvante que se administra con el principio activo. Tales excipientes farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, tal como aceite de cacahuate, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Disoluciones acuosas salinas o de agua y disoluciones acuosas de glicerol y dextrosa, por ejemplo, para disoluciones inyectables, pueden usarse como vehículos. Se describen vehículos farmacéuticos adecuados en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin, 21<sup>a</sup> edición, 2005; o "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Rowe C.R.; Paul J.S.; Marian E.Q., sexta edición, incorporados en el presente documento a modo de referencia.

- 20 Los ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, etc.) o composiciones líquidas (disoluciones, suspensiones o emulsiones) para administración oral, tópica o parenteral.

25 En otra realización, las composiciones farmacéuticas están en una forma de administración oral. Formas farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden ser comprimidos y cápsulas, y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica, tales como aglutinantes, por ejemplo, jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la preparación de comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio; disgregantes, por ejemplo, almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables, tales como el lauril sulfato de sodio.

30 Pueden prepararse composiciones orales sólidas mediante métodos convencionales de combinación, llenado o preparación de comprimidos. Pueden usarse operaciones de combinación repetidas para distribuir el principio activo en todas las composiciones que usan grandes cantidades de cargas. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos pueden prepararse, por ejemplo, por granulación en seco o en húmedo y opcionalmente pueden recubrirse por métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular, usando recubrimiento entérico.

35 También pueden adaptarse composiciones farmacéuticas para administración parenteral, tales como disoluciones, suspensiones o productos liofilizados estériles en forma de dosificación unitaria apropiada. Pueden usarse excipientes adecuados, tales como cargas, agentes tamponantes o tensioactivos.

40 Las formulaciones mencionadas pueden prepararse usando métodos convencionales, tales como los descritos o mencionados en las farmacopeas de los Estados Unidos y España y textos de referencia similares.

45 En general, la cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación que va a administrarse depende de la eficacia relativa del compuesto elegido, la gravedad de la afección o trastorno que está tratándose y el peso del paciente. El compuesto activo puede administrarse una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 veces al día, con dosis diarias totales típicas en el intervalo desde aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal/día hasta aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/día. En otra realización, la cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de la divulgación es de aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal/día o menos. En otra realización, la cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de la divulgación es de aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día o menos. En otra realización, la cantidad de dosificación eficaz oscila entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal/día y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la divulgación; en otra realización, desde aproximadamente 0,02 mg/kg de peso corporal/día hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la divulgación; y en otra realización, desde aproximadamente 0,025 mg/kg de peso corporal/día hasta aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la divulgación.

50 Una composición de la divulgación puede prepararse por un método que comprende mezclar un compuesto de la divulgación con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. El mezclado puede lograrse usando métodos conocidos para mezclar un compuesto y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. En otra realización,

el compuesto de la divulgación está presente en la composición en una cantidad eficaz.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no limitativos, de los compuestos, las composiciones y los métodos de la presente divulgación. Modificaciones y adaptaciones adecuadas de la variedad de condiciones y parámetros que normalmente se encuentran en la terapia clínica y que son evidentes para los expertos en la técnica en vista de esta divulgación están dentro del espíritu y alcance de la divulgación.

### Condiciones experimentales generales

Los nombres de compuestos de la IUPAC dados en el presente documento se generaron con ChemBioDraw Ultra 12.0. o 12.0.2.

A continuación en el presente documento, el término "h" significa horas, "eq." equivalentes, "min" significa minutos, "Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>" significa tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0), "XantPhos" significa 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, "SnCl<sub>2</sub>" significa cloruro de estaño (II), "HATU" significa hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio, "TBTU" tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, "CCF" significa cromatografía en capa fina, "HPLC" significa cromatografía de líquidos de alto rendimiento y "CL-EM" significa cromatografía de líquidos-espectrometría de masas.

Se registraron espectros de RMN en un espectrómetro Varian Mercury 400 MHz (a temperatura ambiente).

Las mediciones de HPLC se realizaron usando un instrumento HPLC Waters Alliance HT que comprende una bomba (Edwards RV12) con desgasificador, un inyector automático, un detector de matriz de diodos y una columna según se especifica en los métodos respectivos a continuación. El flujo desde la columna se dividió en un espectrómetro de EM. El detector de EM se configuró con una fuente de ionización por electrospray (micromass ZQ4000), se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con el software MassLynx.

El análisis de CL-EM de los compuestos se realizó según uno de los métodos siguientes.

Método A. Columna: Agilent Zorbax 3,5 μm, SB-C8 (4,6 X 75 mm); longitud de onda: 210/254 nm; flujo: 1 ml/min; tiempo de ejecución: 7 min; tiempo y gradiente de fase móvil (tiempo en min/B): 0/5, 3,5/90, 5/90, 5,5/5, 7/5 [B: acetonitrilo; A: ácido fórmico (0,1% en agua)]; MASA: APCI-ESI multimodo cuádruple único de Agilent.

Método B. Columna: Agilent Zorbax 3,5 μm, SB-C8 (4,6 X 75 mm); longitud de onda: 210/254 nm; flujo: 1 ml/min; tiempo de ejecución: 7 min; tiempo y gradiente de fase móvil (tiempo en min/B): 0/30, 3,5/95, 5/95, 5,5/30, 7/30 [B: acetonitrilo; A: ácido fórmico (0,1% en agua)]; MASA: APCI-ESI multimodo cuádruple único de Agilent.

Método C. Columna: Agilent Zorbax 3,5 μm, SB-C8 (4,6 X 75 mm); longitud de onda: 210/254 nm; flujo: 1 ml/min; tiempo de ejecución: 7,0 min; tiempo y gradiente de fase móvil (tiempo en min/B): 0/30, 3,5/95, 5/95, 5,5/30, 7/30 [B: acetonitrilo; A: acetato de amonio 10 mM]; MASA: APCI-ESI multimodo cuádruple único de Agilent.

Método D. Columna: Columna Agilent Eclipse XDB C-18 (4,6 x 100 mm) 3,5 micrómetros; longitud de onda: 210/254 nm; flujo: 1 ml/min; tiempo de ejecución: 8 min; tiempo y gradiente de fase móvil (tiempo en min/B): 0/10, 2/10, 3/90, 6/90, 6,5/10, 8/10 [B: acetonitrilo; A: ácido fórmico (0,1% en agua)]; módulo de CL/EM/EM de Applied Biosystems-API-2000 con CL de Agilent.

Método E. Columna: Columna Waters Symmetry C-18 (4,6 x 75 mm) 3,5 micrómetros, flujo 1 ml/min, tiempo de ejecución: 5 min, tiempo y fase móvil isocrática (tiempo en min/B): 0/80, 5/80 [B: acetonitrilo, A: ácido fórmico (0,1% en agua)]; módulo de CL/EM/EM de Applied BioSystem-API 3200 con CL de Shimadzu.

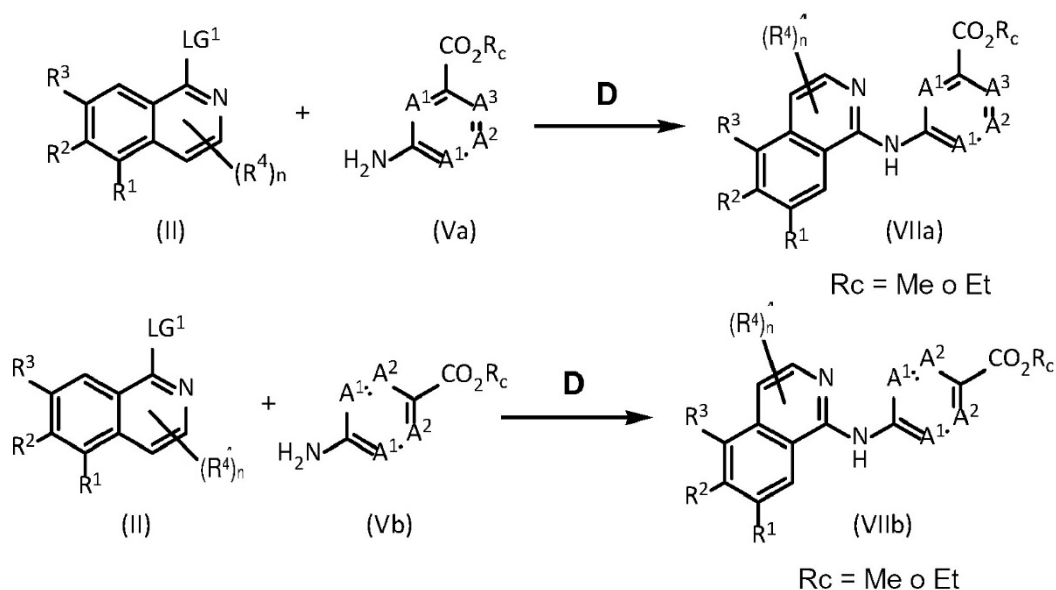
Método F. Masa directa: Tiempo y fase móvil isocrática (tiempo en min/B) usando unión: 0/80, 1/80 [B: acetonitrilo, A: ácido fórmico (0,1% en agua)]; módulo de CL/EM/EM de Applied Biosystems-API-2000 con CL de Agilent.

Método G. Columna: Columna Waters Symmetry C-18 (4,6 x 75 mm) 3,5 micrómetros, flujo 1 ml/min, tiempo de ejecución: 5 min, tiempo y fase móvil isocrática (tiempo en min/B): 0/80, 5/80 [B: acetonitrilo, A: ácido fórmico (0,1% en agua)]; módulo de CL/EM/EM de Applied BioSystem-API 3200 con CL de Shimadzu.

El PM calculado es un promedio isotópico y la "masa encontrada" hace referencia al isótopo más abundante detectado en la CL-EM.

### Procedimiento general I

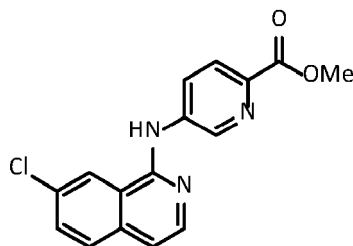
Siguiendo el procedimiento D, tal como se describe en los esquemas 1 o 2, los compuestos de fórmulas (VIIa) o (VIIb) pueden prepararse en las condiciones descritas a continuación:



5 Una mezcla del cloruro apropiado (II) (ejemplo: 1,7-dicloroisoquinolina) (1 eq.), la amina apropiada (Va) o (Vb) (ejemplo: 5-aminopicolinato de metilo) (1-1,5 eq.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,05-0,1 eq.), XantPhos (0,2 eq.) y carbonato de cesio (2 eq.) en 1,4-dioxano (5,3 ml/mmol) (predesgasificado) se calentó a 130-140°C durante 2-5 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró a vacío hasta volumen mínimo y se diluyó con agua (50 ml), y se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó además con agua seguido de disolución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto se llevó a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Alternativamente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (diclorometano/metanol o hexanos/acetato de etilo) para obtener el producto deseado (VIIa) o (VIIb) (ejemplo: 5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)picolinato de metilo).

#### 15 Producto intermedio 1

5-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)picolinato de metilo

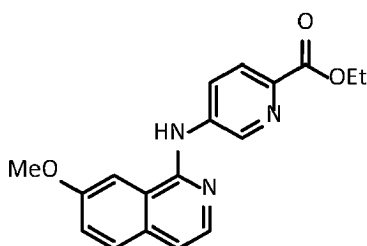


20 Rendimiento: 76%.

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 314,0; t<sub>R</sub> = 3,64 min (método B).

#### 25 Producto intermedio 2

5-((7-Metoxiisoquinolin-1-il)amino)picolinato de etilo

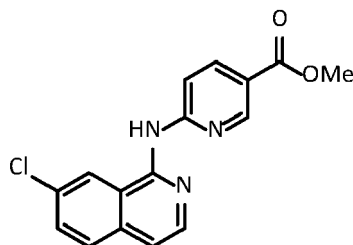


30 Rendimiento en bruto: 95%.

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 310,0; t<sub>R</sub> = 3,63 min (método A)

**Producto intermedio 3**

5 6-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)nicotinato de metilo

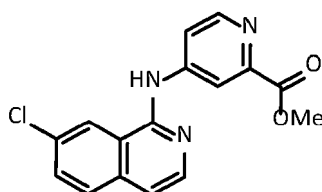


Rendimiento: 95%.

10 ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 314,0; t<sub>R</sub> = 2,32 min (método B).

**Producto intermedio 4**

15 4-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)picolinato de metilo

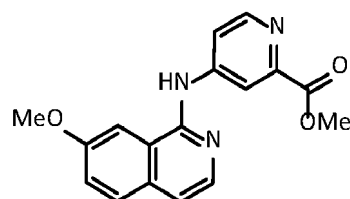


Rendimiento: 57,8%.

20 ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 314,0; t<sub>R</sub> = 3,74 min (método A).

**Producto intermedio 5**

25 4-((7-Metoxiisoquinolin-1-il)amino)picolinato de metilo

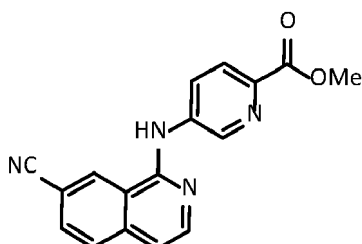


Rendimiento: 25%.

30 ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 310,1; t<sub>R</sub> = 1,99 min (método B).

**Producto intermedio 6**

35 5-((7-Cianoisoquinolin-1-il)amino)picolinato de metilo



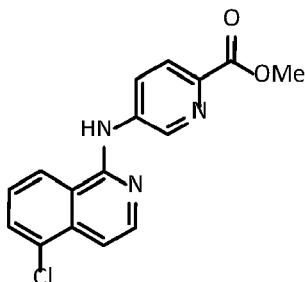


Rendimiento: 53%.

ES-EM  $[M+H]^+$ : 305,1;  $t_R = 4,06$  min (método A).

5 **Producto intermedio 7**

5-((5-Cloroisoquinolin-1-il)amino)picolinato de metilo



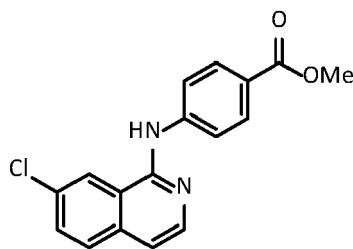
10

Rendimiento: 29%.

ES-EM  $[M+H]^+$ : 314,1;  $t_R = 4,36$  min (método A).

15 **Producto intermedio 8**

4-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)benzoato de metilo



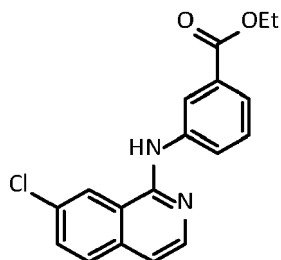
20

Rendimiento: 56%.

ES-EM  $[M+1]^+$ : 313,0;  $t_R = 4,87$  min (método A).

25 **Producto intermedio 9**

3-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)benzoato de etilo



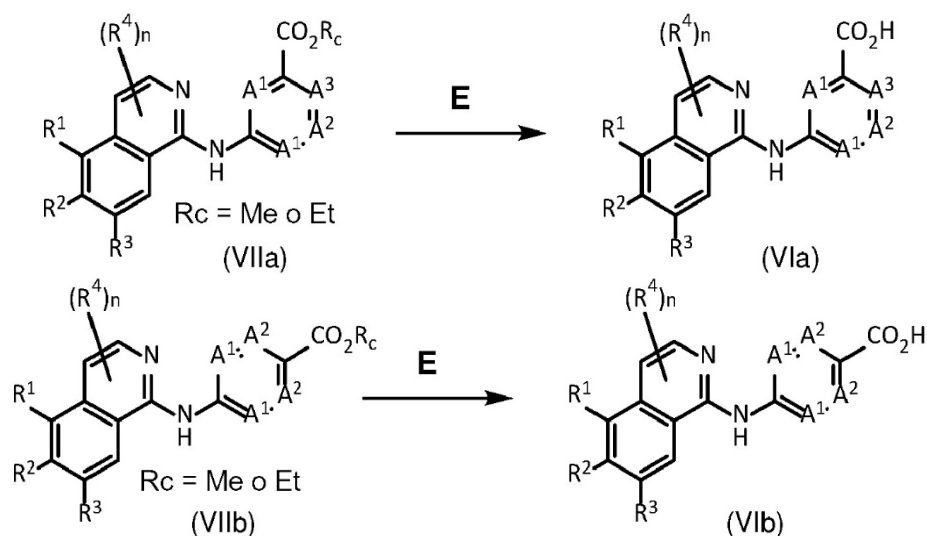
30

Rendimiento: 65%.

ES-EM  $[M+1]^+$ : 327,0;  $t_R = 4,0$  min (método B).

35 **Procedimiento general II:**

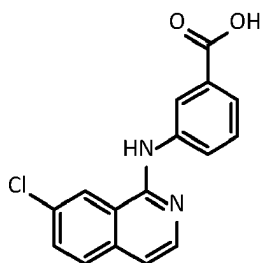
Siguiendo el procedimiento E, tal como se describe en los esquemas 1 o 2, los compuestos de fórmulas (VIa) o (VIb) pueden prepararse en las condiciones descritas a continuación:



5 Se añadió una disolución de hidróxido de litio (3-5 eq.) en agua (10%) (pueden usarse 3-5 eq. de hidróxido de sodio) a una disolución del éster apropiado (VIIa) o (VIIb) (ejemplo: 3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)benzoato de etilo) (1 eq.) en metanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2-10 h (en algunos casos fue necesario calentar a 90°C). Después del consumo de los materiales de partida, se filtró la mezcla de reacción y el metanol se evaporó al vacío. La disolución acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 N o ácido acético glacial (pH ~5-6) y se filtró la suspensión resultante; se lavó con agua y se secó al vacío para dar el producto deseado de ácido carboxílico (VIA) o (VIB) (ejemplo: ácido 3-(7-cloro-isoquinolin-1-ilamino)-benzoico). La mezcla neutralizada también podría extraerse con tetrahidrofurano (x2) y lavarse con agua.

#### Producto intermedio 10

15 Ácido 3-(7-cloro-isoquinolin-1-ilamino)-benzoico



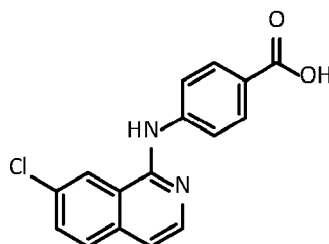
Rendimiento: 93%.

20 ES-EM [M-1]: 297,3; t<sub>R</sub> = 0,88 min (método E).

25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,90 (sa, <sup>1</sup>H), 9,41 (s, <sup>1</sup>H), 8,75 (s, <sup>1</sup>H), 8,45 (t, J = 2,0 Hz, <sup>1</sup>H), 8,24 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, <sup>1</sup>H), 8,06 (d, J = 5,6 Hz, <sup>1</sup>H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, <sup>1</sup>H), 7,76 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, <sup>1</sup>H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, <sup>1</sup>H), 7,45 (dd, J = 8,0, 7,6 Hz, <sup>1</sup>H), 7,26 (d, J = 6,0 Hz, <sup>1</sup>H).

#### Producto intermedio 11

30 Ácido 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)benzoico



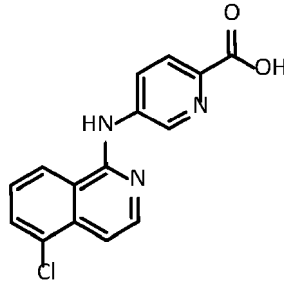
Se necesitó un tiempo de reacción más largo: se sometió a reflujo durante 24 h.

Rendimiento: 16%.

5 ES-EM  $[M+1]^+$ : 299,0;  $t_R = 3,77$  min (método B).

**Producto intermedio 12**

10 Ácido 5-((5-cloroisoquinolin-1-il)amino)picolínico

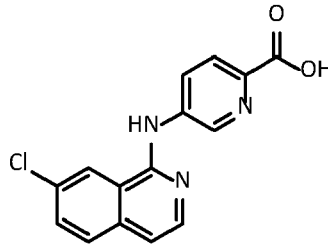


Rendimiento: 79%.

15 ES-EM  $[M-H]^-$ : 298,0;  $t_R = 3,6$  min (método B).

**Producto intermedio 13**

20 Ácido 5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)picolínico

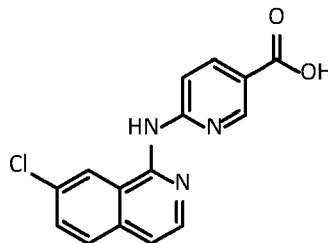


Rendimiento: 49%.

25 ES-EM  $[M+H]^+$ : 300,0;  $t_R = 2,56$  min (método B).

**Producto intermedio 14**

30 Ácido 6-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)nicotínico

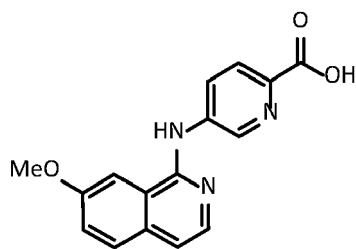


Rendimiento: 49%.

35 ES-EM  $[M+H]^+$ : 300,0;  $t_R = 1,64$  min (método B).

**Producto intermedio 15**

40 Ácido 5-((7-metoxiisoquinolin-1-il)amino)picolínico

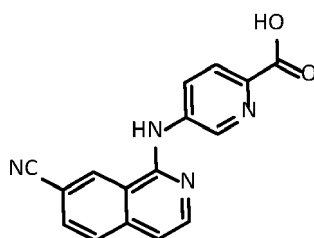


Rendimiento: 72% a lo largo de 2 etapas.

5 ES-EM  $[M+H]^+$ : 296,0;  $t_R$  = 3,12 min (método A).

**Producto intermedio 16**

10 Ácido 5-((7-cianoisoquinolin-1-il)amino)picolínico

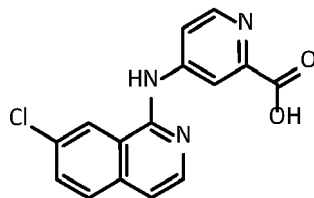


Rendimiento: 78%.

15 ES-EM  $[M-H]^-$ : 289,0;  $t_R$  = 3,34 min (método A).

**Producto intermedio 17**

20 Ácido 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)picolínico

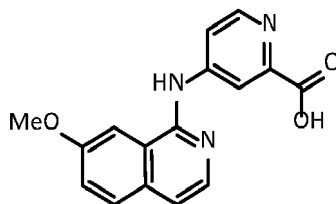


Rendimiento: 88%.

25 ES-EM  $[M+H]^+$ : 300,0;  $t_R$  = 1,95 min (método B).

**Producto intermedio 18**

30 Ácido 4-((7-metoxiisoquinolin-1-il)amino)picolínico

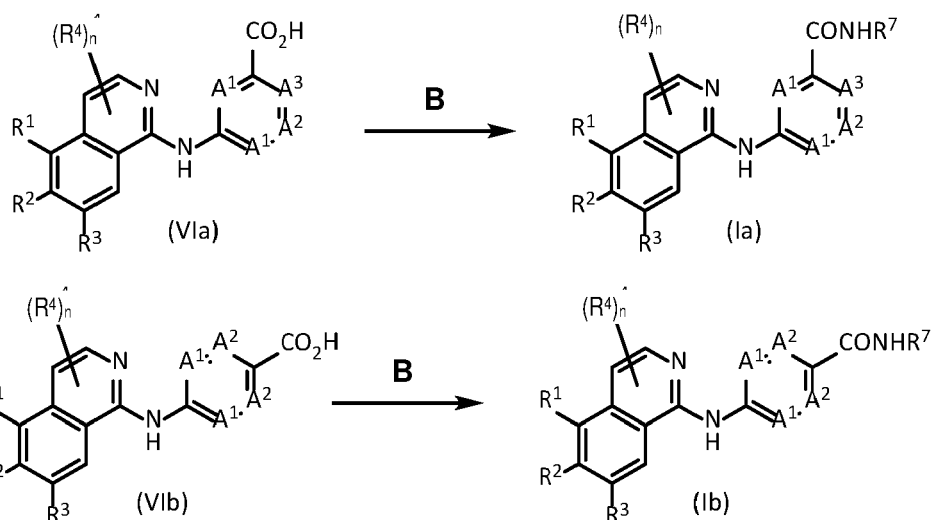


Rendimiento: 90%.

35 ES-EM  $[M+H]^+$ : 296,1;  $t_R$  = 1,65 min (método B).

**Procedimiento general III:**

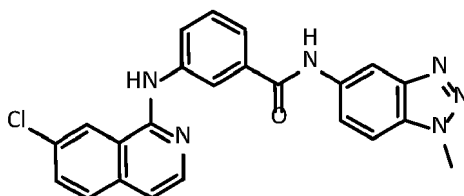
Siguiendo el procedimiento B, tal como se describe en los esquemas 1 o 2, los compuestos de fórmulas (Ia) o (Ib) pueden prepararse en las condiciones descritas a continuación:



5 Una disolución del cloruro de ácido apropiado [preparado agitando el ácido correspondiente (VIa) o (VIb) (ejemplo: Ácido 3-(7-cloro-isoquinolin-1-ilamino)-benzoico) (1 eq.) y cloruro de oxalilo (3 eq.) en diclorometano con una cantidad catalítica de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 2 h] en acetonitrilo se añadió gota a gota a una  
 10 disolución enfriada de la amina apropiada (1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina) (4 eq.) y piridina (3 eq.) en acetonitrilo (10 ml/mmol). La mezcla se agitó a 0-5°C durante 1,5-2 h. Después del consumo de los materiales de partida, la mezcla de reacción se concentró para retirar el acetonitrilo y luego diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo (2x). El extracto orgánico combinado se lavó con disolución de salmuera seguido de agua y la fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante  
 15 cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto de amida deseado (Ia) o (Ib) (ejemplo: 3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)benzamida (ejemplo 1)).

### Ejemplo 1

20 3-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)benzamida



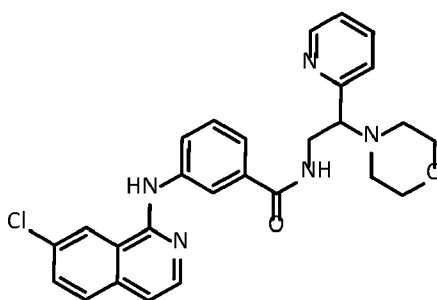
Rendimiento: 9%.

25 ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 429,5; t<sub>R</sub> = 0,86 min (método E).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,47 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,64-7,51 (m, 3H), 7,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,34 (s, 3H).

### 30 Ejemplo 2

3-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(2-morfolino-2-(piridin-2-il)etil)benzamida



Purificado por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol/diclorometano), rendimiento: 22%.

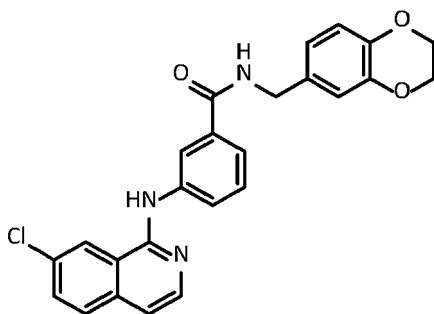
5 ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 488,3; t<sub>R</sub> = 1,11 min (método E).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,37 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,04 (m, 2H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,24 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,53 (m, 4H), 2,55 (m, 4H).

10

### Ejemplo 3

3-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)benzamida



15

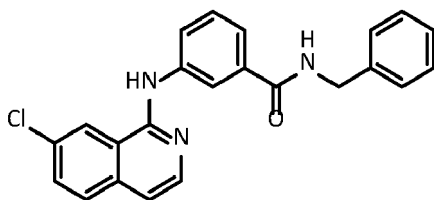
Purificado por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos), rendimiento: 38%.

20 ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 446,3; t<sub>R</sub> = 0,90 min (método E).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,39 (s, 1H), 8,92 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,0, 7,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,80 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 4,21 (s, 4H).

### 25 Ejemplo 4

N-Bencil-3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)benzamida



30

Purificado por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos), rendimiento: 20%.

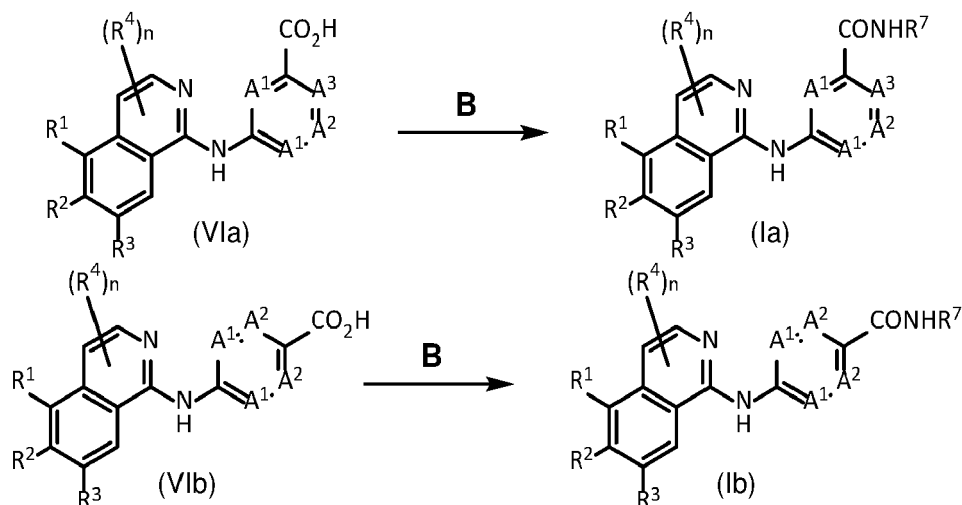
35 ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 388,3; t<sub>R</sub> = 0,91 min (método E).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,39 (s, 1H), 9,01 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,24 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H).

40

**Procedimiento general IV:**

Siguiendo el procedimiento B, tal como se describe en los esquemas 1 o 2, los compuestos de fórmulas (Ia) o (Ib) pueden prepararse en las condiciones descritas a continuación:



5

10

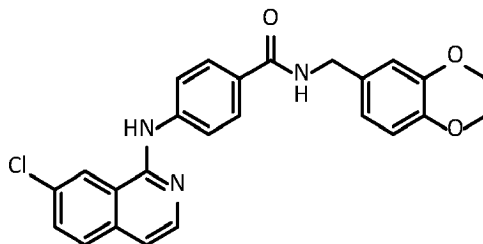
15

La amina apropiada (ejemplo: 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metanamina) (1 eq.) se añadió a una mezcla de sal clorhídrica de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3 eq.), diisopropiletilamina (5 eq.) y el ácido apropiado (VIa) o (ejemplo VIb) (ejemplo: ácido 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)benzoico) (1 eq.) en dimetilformamida y la mezcla se calentó en condiciones de microondas (600 W) durante 10 min. Después del consumo de los materiales de partida, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo (2x). El extracto orgánico combinado se lavó con disolución de salmuera seguido de agua y la fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (diclorometano/metanol) para proporcionar compuestos de amida deseados (VIIa) o (VIIb) (ejemplo: 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)benzamida (ejemplo 5).

**Ejemplo 5**

20

4-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)benzamida



Rendimiento: 10%.

25

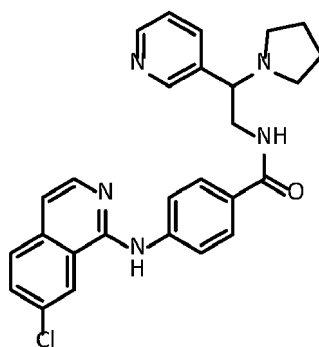
ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 446,1; t<sub>R</sub> = 3,84 min (método A).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,45 (s, 1H), 8,81 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,77 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,79 (m, 3H), 4,35 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,21 (s, 4H).

30

**Ejemplo 6**

4-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(2-(piridin-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida



Rendimiento: 21%.

5 ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 472,1; t<sub>R</sub> = 3,56 min (método B).

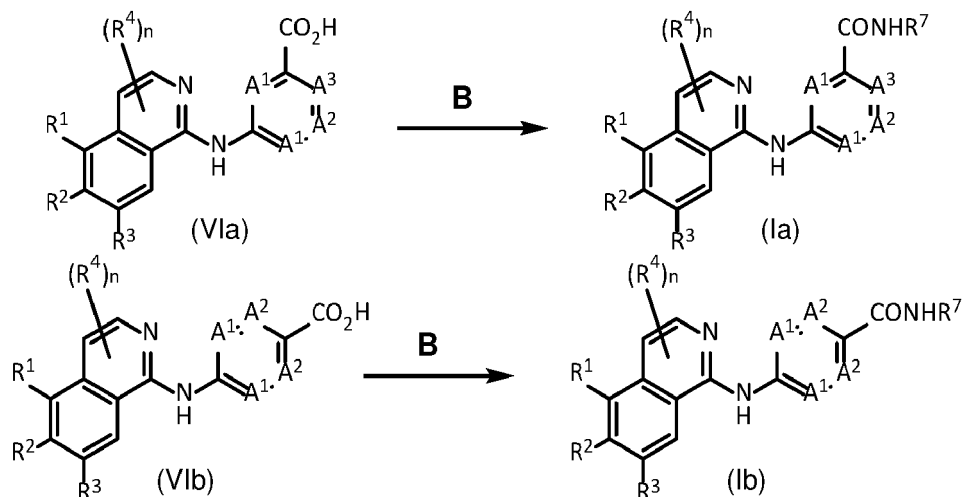
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,62 (s. a., 1H), 8,56 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,96 (s. a., 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,74-7,68 (m, 6H), 7,61 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,23 (s. a., 1H), 7,18 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,12-4,09 (m, 1H), 3,74-3,64 (m, 2H), 2,65 (s. a., 4H), 1,84 (s, 4H).

10

### Procedimiento general V:

15 Siguiendo el procedimiento B, tal como se describe en los esquemas 1 o 2, los compuestos de fórmulas (Ia) o (Ib) pueden prepararse en las condiciones descritas a continuación:

15



20

Se añadió diisopropiletilamina (4-6 eq.) a una disolución del ácido apropiado (VIa) o (VIb) (ejemplo: Ácido 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)picolínico) (1 eq.), la amina apropiada (ejemplo: 2-(piridin-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-amina) (1 eq.) y HATU (2-3 eq.) (pueden usarse otros agentes de acoplamiento tales como TBTU) en dimetilformamida (10 ml/mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2-10 h. Después del consumo de los materiales de partida, la mezcla de reacción se extinguió en agua helada y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua fría (5 ml) y se secó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (diclorometano/metanol o acetato de etilo/hexanos) para proporcionar compuestos de amida deseados (Ia) o (Ib) (ejemplo: 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(2-(piridin-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)etil)picolinamida (ejemplo 7)).

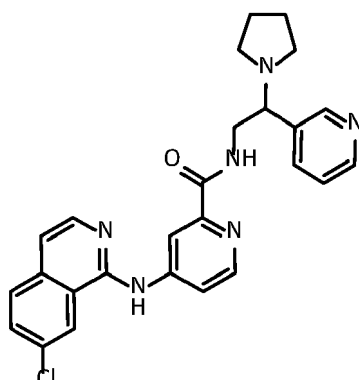
25

### Ejemplo 7

30

4-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(2-(piridin-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)etil)picolinamida





Rendimiento: 12%.

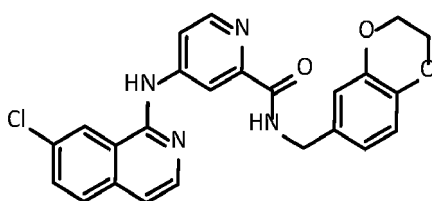
5 ES-EM  $[M+H]^+$ : 473,1;  $t_R$  = 3,41 min (método A).

$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,54 (s, 1H), 8,50 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 8,38 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 8,22 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,81 (sa, 1H), 7,76 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 7,63 (dd,  $J$  = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,27 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 2,49 (m, 4H), 1,76 (sa, 4H).

10

### Ejemplo 8

4-((7-Chloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)picolinamida



15

Rendimiento: 44%.

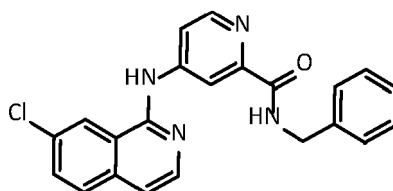
ES-EM  $[M+H]^+$ : 447,0;  $t_R$  = 4,85 min (método A).

20

$^1H$ -RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 9,69 (s, 1H), 9,09 (m, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (dd,  $J$  = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,12 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 8,02 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (dd,  $J$  = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,21 (s, 4H).

### 25 Ejemplo 9

*N*-Bencil-4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)picolinamida



30

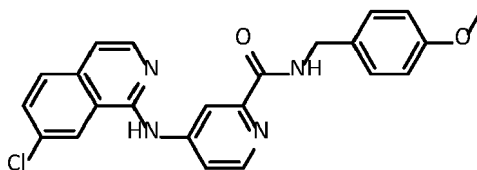
Rendimiento: 31%.

ES-EM  $[M+H]^+$ : 389,1;  $t_R$  = 4,77 min (método A).

35  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 9,86 (s, 1H), 9,28 (sa, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,47 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 1H), 8,29 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 8,20 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 7,98 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,24 (sa, 1H), 4,51 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 2H).

### 40 Ejemplo 10

4-((7-Chloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(4-metoxibencil)picolinamida



Rendimiento: 58%.

5

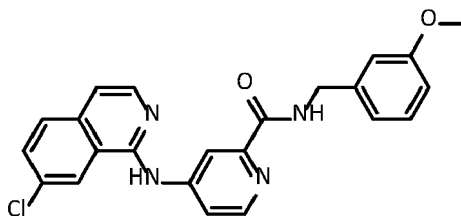
ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 419,0; t<sub>R</sub> = 3,98 min (método A).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,86 (s, 1H), 9,19 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H).

10

### Ejemplo 11

15 4-((7-Chloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(3-metoxibencil)picolinamida



Rendimiento: 36 %.

20

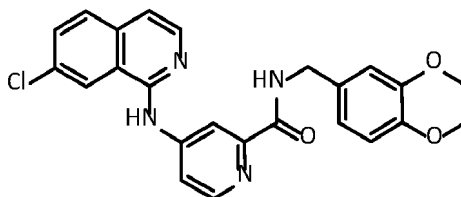
ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 419,1; t<sub>R</sub> = 4,63 min (método A).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,85 (s, 1H), 9,26 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H).

25

### Ejemplo 12

30 4-((7-Chloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(3,4-dimetoxibencil)picolinamida



Rendimiento: 14%.

35

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 449,1; t<sub>R</sub> = 4,4 min (método A).

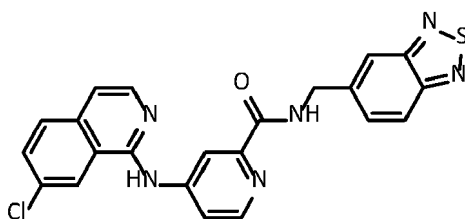
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,85 (s, 1H), 9,15 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,90-6,85 (m, 2H), 4,43 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,72 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

40

### Ejemplo 13

45 N-(Benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil)-4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)picolinamida

45



Rendimiento: 17%.

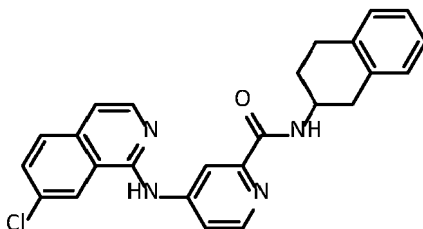
5 ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 447,0; t<sub>R</sub> = 3,98 min (método B).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,86 (s, 1H), 9,26 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 6,4 Hz, 2H).

10

#### Ejemplo 14

4-((7-Chloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)picolinamida



15

Rendimiento: 21%.

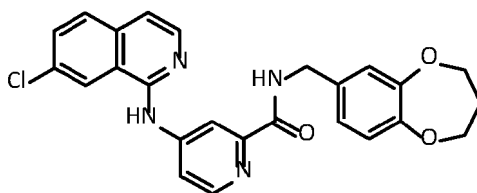
ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 429,0 t<sub>R</sub> = 4,53 min (método B).

20

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,88 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,11 (s. a., 3H), 4,25 (m, 1H), 2,96 (m, 4H), 2,01 (m, 1H), 1,92 (m, 1H).

#### 25 Ejemplo 15

4-((7-Chloroisoquinolin-1-il)amino)-N-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil)picolinamida



30

Se usó TBTU en lugar de HATU. Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, seguido de CCF preparativa.

Rendimiento: 17%.

35 ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 461,1; t<sub>R</sub> = 4,65 min (método A);

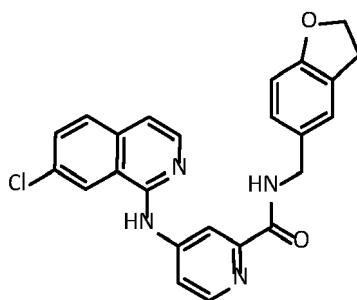
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,83 (s, 1H), 9,19 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,53 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,90 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 4,40 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,08 (q, J = 5,6 Hz, 4H), 2,10-2,05 (m, 2H).

40

#### Ejemplo 16

4-((7-Chloroisoquinolin-1-il)amino)-N-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)picolinamida

45



No se usó *N,N*-diisopropiletilamina y se usó dimetilsulfóxido en lugar de dimetilformamida.

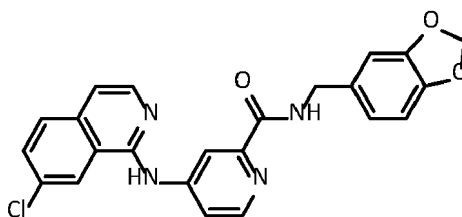
5 Rendimiento: 3%.

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 430,8; t<sub>R</sub> = 4,62 min (método A).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,83 (s, 1H), 9,11 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 5,6, 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,41 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H).

### 15 Ejemplo 17

*N*-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)picolinamida



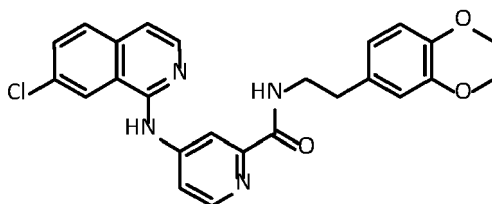
20 Rendimiento: 37%.

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 433,0; t<sub>R</sub> = 4,59 min (método A).

25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,85 (s, 1H), 9,22 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,86-6,81 (m, 2H), 5,97 (s, 2H), 4,4 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H).

### Ejemplo 18

30 4-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)picolinamida

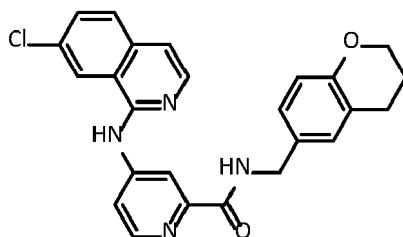


Rendimiento: 12%.

35

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 460,8; t<sub>R</sub>: 4,65 min (método A).

40 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,83 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,71 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,73 (m, 3H), 4,20 (s, 4H), 3,53 (m, 2H), 2,77 (m, 2H).

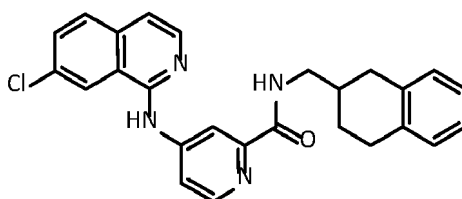
**Ejemplo 19**4-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(croman-6-ilmetil)picolinamida

5 Se usó TBTU en lugar de HATU.

Rendimiento: 23%.

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 445,1; t<sub>R</sub> = 4,8 min (método A).

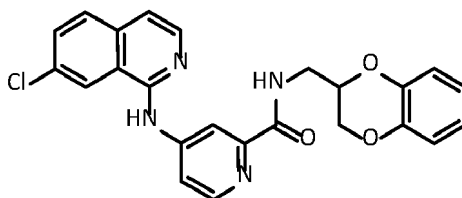
10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,86 (s, 1H), 9,12 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,55 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,72 (m, 2H), 1,90 (m, 2H).

**Ejemplo 20**4-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metil)picolinamida

20 Rendimiento: 17%.

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 444,9; t<sub>R</sub>: 5,16 min (método A).

25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,84 (s, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,06 (s, 4H), 3,35 (m, 2H, fusionado con el pico de H-O-D residual), 2,78 (m, 3H), 2,50 (m, 1H; fusionado con el pico de DMSO residual), 2,06 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,39 (m, 1H).

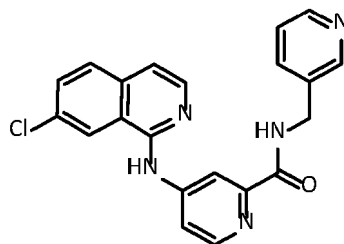
**Ejemplo 21**4-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((2,3-dihidrobencofuro[2,3-b]dioxin-2-il)metil)picolinamida

35 Rendimiento: 68%.

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 446,8; t<sub>R</sub>: 4,80 min (método A).

40 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,85 (s, 1H), 8,96 (m, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,87 (m, 4H), 4,37 (m, 2H), 3,98 (dd, J = 7,6, 6,8 Hz, 1H), 3,65 (m, 2H).

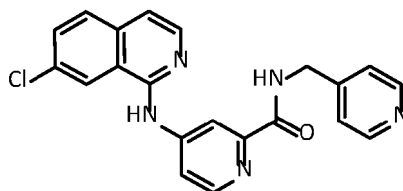
45

**Ejemplo 22**4-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(piridin-3-ilmetil)picolinamida

5 Rendimiento: 15%.

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 390,0; t<sub>R</sub> = 3,5 min (método A).

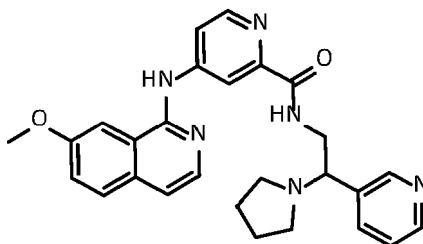
10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,84 (s, 1H), 9,39 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 8,48-8,45 (m, 2H), 8,27 (dd, *J* = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,8 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H).

**Ejemplo 23**15 4-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(piridin-4-ilmetil)picolinamida

20 Rendimiento: 16%.

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 390,1; t<sub>R</sub>: 3,40 min (método A).

25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,85 (s, 1H), 9,42 (dd, *J* = 7,2, 6,0 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (m, 3H), 8,30 (dd, *J* = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,53 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H).

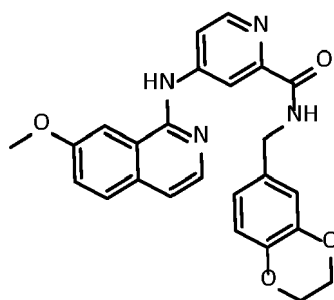
**Ejemplo 24**30 4-((7-Metoxiisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(2-(piridin-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)etil)picolinamida

Rendimiento: 12%.

35 ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 473,1; t<sub>R</sub> = 3,41 min (método A).

40 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,54 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,22 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,81 (sa, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 2,49 (m, 4H), 1,76 (sa, 4H).

**Ejemplo 25***N*-((2,3-Dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)metil)-4-((7-metoxiisoquinolin-1-il)amino)picolinamida



Rendimiento: 19%.

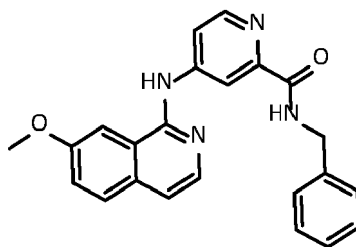
5 ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 443,1; t<sub>R</sub> = 3,25 min (método B).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,65 (s, 1H), 9,17 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,46-8,43 (m, 2H), 8,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,38 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,20 (s, 4H), 3,98 (s, 3H).

10

### Ejemplo 26

N-Bencil-4-((7-metoxiisoquinolin-1-il)amino)picolinamida



15

Rendimiento: 68%.

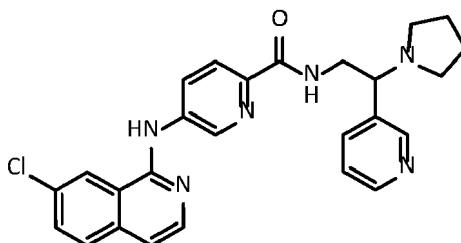
20 ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 385,1; t<sub>R</sub> = 3,34 min (método B).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,65 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 6,0, 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,24 (m, 1H), 4,52 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H).

25

### Ejemplo 27

5-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(2-(piridin-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)etil)picolinamida



30

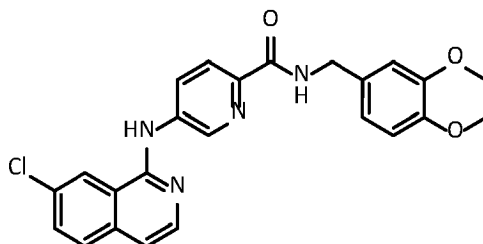
Se purificó por HPLC preparativa (método E).

Rendimiento: 28%.

35 ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 473,2; t<sub>R</sub> = 3,43 min (método A).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,66 (s, 1H), 9,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,44 (m, 4H), 8,11 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 9,6, 9,2 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 3,84 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,39 (m, 4H), 1,68 (s, 4H).

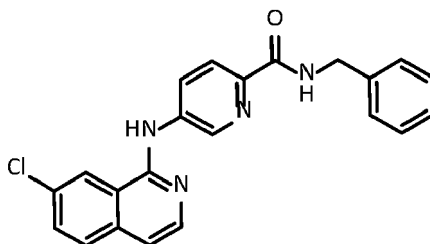
40

**Ejemplo 28**5-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)picolinamida

Rendimiento: 44%.

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 447,0 ; t<sub>R</sub> = 4,85 min (método A).

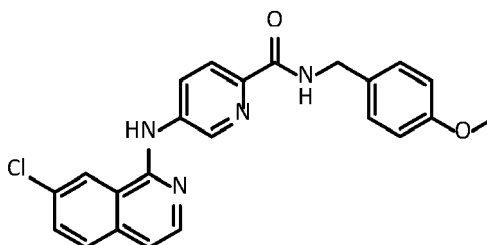
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,69 (s, 1H), 9,09 (m, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,21 (s, 4H).

**Ejemplo 29***N*-Bencil-5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)picolinamida

Rendimiento: 27%.

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 389,1; t<sub>R</sub> = 4,35 min (método B).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,69 (s, 1H), 9,19 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 9,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,39-7,30 (m, 5H), 7,24 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 6,4 Hz, 2H).

**Ejemplo 30**5-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(4-metoxibencil)picolinamida

Se usaron 3,0 eq. de amina en lugar de 1,0 eq. mencionado en el procedimiento general.

Rendimiento: 37%.

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 419,0; t<sub>R</sub> = 4,11 min (método B).

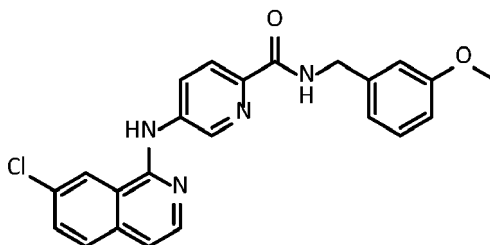
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,69 (s, 1H), 9,09-9,07 (m, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,58 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,6 Hz,



1H), 7,28 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,88 (d,  $J = 9,2$  Hz, 2H), 4,42 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,72 (s, 3H).

### Ejemplo 31

5 5-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(3-metoxibencil)picolinamida



Rendimiento: 28%.

10

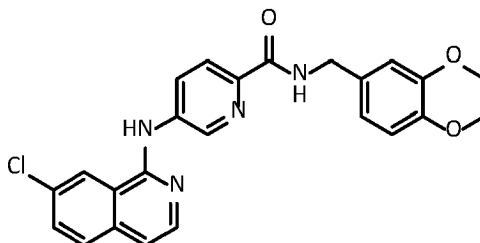
ES-EM  $[M+H]^+$ : 419,1;  $t_R = 4,14$  min (método B).

15

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,70 (s, 1H), 9,16 (t,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 9,10 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (dd,  $J = 2,6, 8,4$  Hz, 1H), 8,12 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,96 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,80 (dd,  $J = 8,8, 2,0$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,23 (dd,  $J = 8,4, 8,0$  Hz, 1H), 6,91 (m, 2H), 7,80 (dd,  $J = 8,8, 2,0$  Hz, 1H), 4,46 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,73 (s, 3H).

### Ejemplo 32

20 5-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(3,4-dimetoxibencil)picolinamida



Se usaron 3 eq. de amina en lugar de 1 eq. mencionado en el procedimiento general.

25

Rendimiento: 10%.

ES-EM  $[M+H]^+$ : 449,1;  $t_R = 4,54$  min (método A).

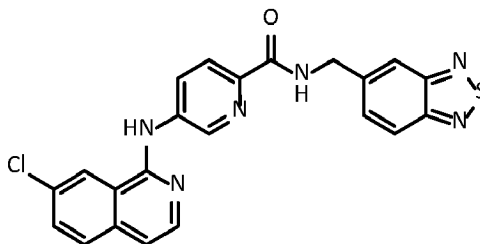
30

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,67 (s, 1H), 9,08 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 9,02 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz, 1H), 8,12 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,95 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,79 (dd,  $J = 8,8, 2,0$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,91-6,85 (m, 2H), 4,42 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

### Ejemplo 33

35

*N*-(Benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil)-5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)picolinamida



40

Se usaron 3 eq. de amina en lugar de 1 eq. mencionado en el procedimiento general. Se purificó por HPLC preparativa (método D).

Rendimiento: 7 %.

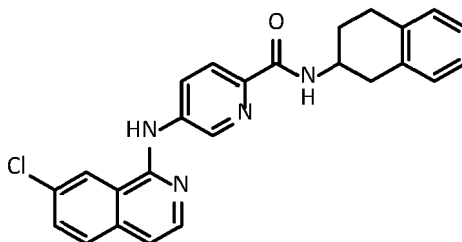
ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 447,0; t<sub>R</sub> = 4,14 min (método B).

5 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,70 (s, 1H), 9,41 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 9,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,59 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 7,2 Hz, 2H).

#### Ejemplo 34

10

5-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)picolinamida



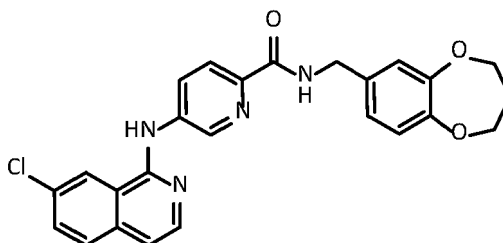
15 Rendimiento: 21%.

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 429,0 t<sub>R</sub> = 4,53 min (método B).

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,88 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 8,2 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,11 (s. a., 3H), 4,25 (m, 1H), 2,96 (m, 4H), 2,01 (m, 1H), 1,92 (m, 1H).

#### Ejemplo 35

25 5-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil)picolinamida



30 Se usaron 3 eq. de amina en lugar de 1 eq. mencionado en el procedimiento general. Se purificó por CCF preparativa (metanol al 5% en diclorometano).

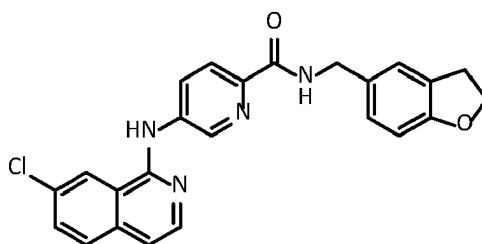
Rendimiento: 14%.

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 461,0; t<sub>R</sub> = 4,80 min (método A);

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,68 (s, 1H), 9,09 (m, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,57 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,91 (m, 3H), 4,39 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,08 (m, 4H), 2,08 (m, 2H).

#### Ejemplo 36

40 5-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)picolinamida



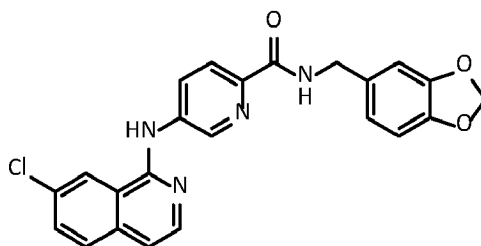
Rendimiento: 5%.

5 ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 431,0; t<sub>R</sub>: 4,75 min (método A).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,67 (s, 1H), 9,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,01 (dd, J = 6,4, 6,0 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,40 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 8,4 Hz, 2H).

### Ejemplo 37

15 *N*-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)picolinamida



Rendimiento: 13%.

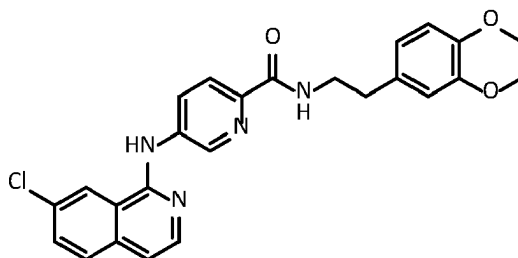
20 ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 433,0; t<sub>R</sub> = 4,70 min (método A).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,69 (s, 1H), 9,12 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,58 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,86-6,80 (m, 2H), 5,97 (s, 2H), 4,39 (d, J = 6,4 Hz, 2H).

25

### Ejemplo 38

5-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)picolinamida



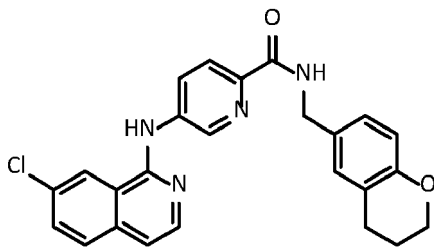
30

Rendimiento: 8%.

35 ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 461,1; t<sub>R</sub>: 4,78 min (método A).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,66 (s, 1H), 9,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,61 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,0 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,73 (m, 3H), 4,20 (s, 4H), 3,48 (m, 2H), 2,75 (dd, J = 8,0, 7,2 Hz, 2H).

40

**Ejemplo 39**5-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(croman-6-ilmetil)picolinamida

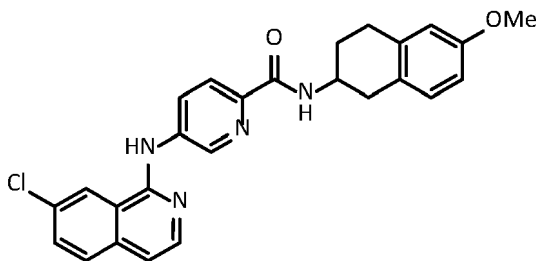
5 Rendimiento: 13%.

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 445,1; t<sub>R</sub> = 4,90 min (método A).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,65 (s, 1H), 9,05 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,97 (m, 1H), 8,54 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,87 (m, 2H).

**Ejemplo 40**

15

5-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)picolinamida

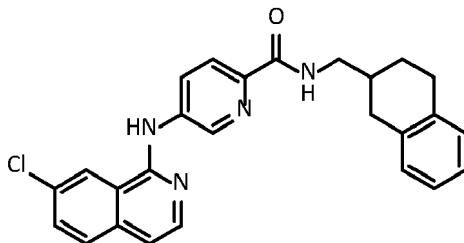
20 Rendimiento: 17%.

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 459,0; t<sub>R</sub>: 5,06 min (método A).

25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,69 (s, 1H), 9,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,89 (m, 4H), 1,98 (m, 1H), 1,89 (m, 1H).

**Ejemplo 41**

30

5-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metil)picolinamida

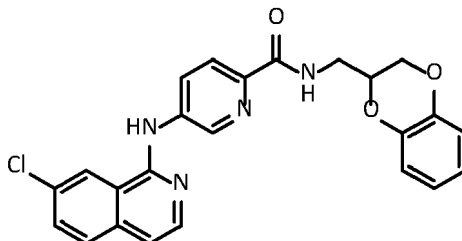
35 Rendimiento: 10%.

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 442,7; t<sub>R</sub> = 5,18 min (método A).

40 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,67 (s, 1H), 9,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,56 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,06 (s, 4H), 3,30 (m, 2H, fusionado con H-O-D), 2,78 (m, 2H), 2,49 (m, 2H, fusionado con el pico de DMSO residual), 2,06 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,40 (m, 1H).

**Ejemplo 42**5-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-il)metil)picolinamida

5

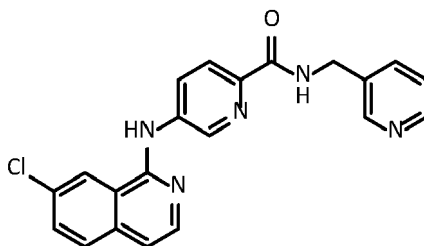


Rendimiento: 6%.

10 ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 448,7; t<sub>R</sub>: 4,87 min (método A).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,70 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,86 (m, 4H), 4,37 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,62 (m, 2H).

15

**Ejemplo 43**5-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(piridin-3-ilmetil)picolinamida

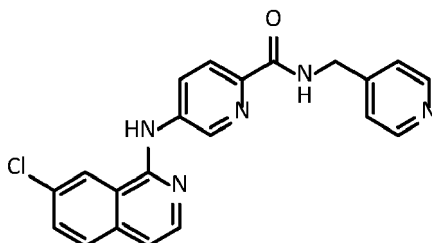
20

Rendimiento: 11%.

ES-EM [M-H]<sup>-</sup>: 388,1; t<sub>R</sub> = 4,14 min (método A).

25

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,68 (s, 1H), 9,29 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 9,09 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,58 (m, 2H), 8,45 (dd, *J* = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 4,51 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H).

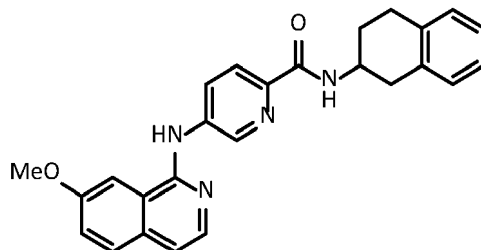
**Ejemplo 44**5-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(piridin-4-ilmetil)picolinamida

35

Rendimiento: 9%.

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 390,1; t<sub>R</sub>: 3,55 min (método A).

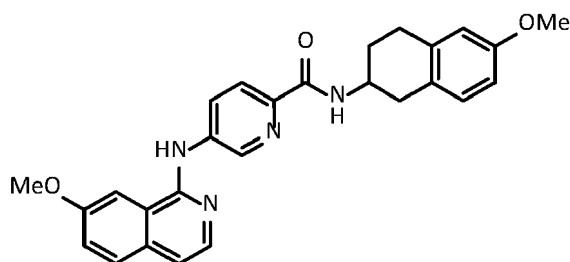
40 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,70 (s, 1H), 9,32 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 9,12 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,49 (m, 2H), 8,13 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 4,51 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H).

**Ejemplo 45**5-((7-Metoxiisquinolin-1-il)amino)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)picolinamida

Rendimiento: 24%.

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 425,2; t<sub>R</sub> = 4,68 min (método A).

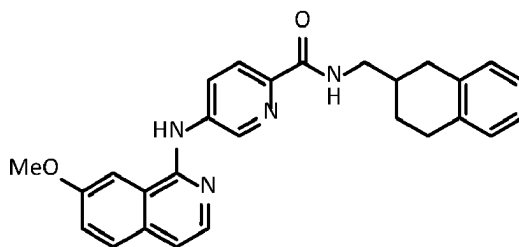
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,47 (s, 1H), 9,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,11 (m, 4H), 4,22 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,96 (m, 4H), 2,01 (m, 1H), 1,90 (m, 1H).

**Ejemplo 46***N*-(6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-5-((7-metoxiisquinolin-1-il)amino)picolinamida

Rendimiento: 79%.

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 455,2; t<sub>R</sub> = 4,59 min (método A).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,47 (s, 1H), 9,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,47 (m, 2H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,88 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 1,90 (m, 1H). Se observó señal adicional de impureza a 0,94 ppm.

**Ejemplo 47**5-((7-Metoxiisquinolin-1-il)amino)-*N*-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metil)picolinamida

Rendimiento: 78%.

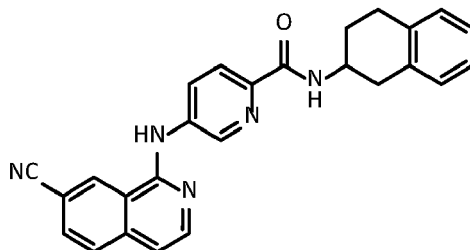
ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 439,3; t<sub>R</sub> = 4,81 min (método A).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,45 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,71 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,02

(d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,97 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,44 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz, 1H), 7,29 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,06 (s, 4H), 3,98 (s, 3H), 3,35 (m, 2H; fusionado con H-O-D), 2,76 (m, 4H), 2,06 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,38 (m, 1H).

### 5 Ejemplo 48

5-((7-Cianoisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)picolinamida



10

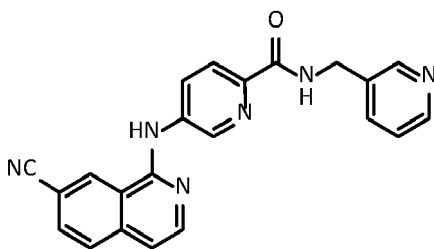
Rendimiento: 38%.

ES-EM  $[M+H]^+$ : 420,2;  $t_R = 4,88$  min (método A).

15  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,85 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,09 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,58 (dd,  $J = 8,4, 2,4$  Hz, 1H), 8,53 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 8,25 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 8,07 (m, 3H), 7,41 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,10 (m, 4H), 4,23 (m, 1H), 2,96 (m, 4H), 2,01 (m, 1H), 1,91 (m, 1H).

### 20 Ejemplo 49

5-((7-Cianoisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(piridin-3-ilmetil)picolinamida



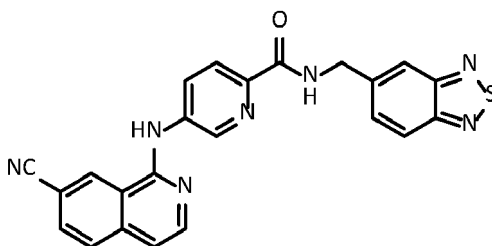
25 Rendimiento: 28%.

ES-EM  $[M+H]^+$ : 381,1;  $t_R = 3,52$  min (método A).

30  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,85 (s, 1H), 9,31 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,01 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,59 (m, 2H), 8,45 (dd,  $J = 8,8, 1,6$  Hz, 1H), 8,25 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,75 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 4,52 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H).

### Ejemplo 50

35 *N*-(Benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil)-5-((7-cianoisoquinolin-1-il)amino)picolinamida



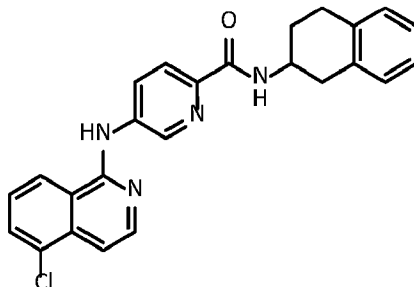
40 Rendimiento: 40%.

ES-EM  $[M+H]^+$ : 438,1;  $t_R = 4,56$  min (método A);

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,87 (s, 1H), 9,44 (t,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,13 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,61 (dd,  $J = 8,4, 2,4$  Hz, 1H), 8,26 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,08-8,06 (m, 4H), 7,93 (s, 1H), 7,76 (dd,  $J = 9,2, 2,4$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 4,70 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H).

### 5 Ejemplo 51

5-((5-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)picolinamida



10

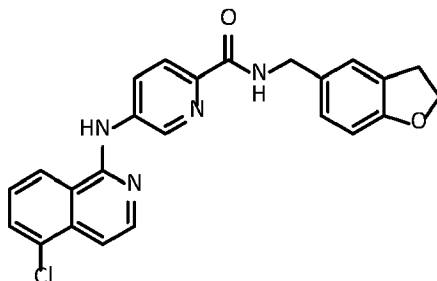
Rendimiento: 40%.

ES-EM  $[M+H]^+$ : 429,2;  $t_R = 5,15$  min (método A).

15  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,79 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,55 (m, 3H), 8,22 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,05 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,97 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,69 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,10 (m, 4H), 4,23 (m, 1H), 2,96 (m, 4H), 2,01 (m, 1H), 1,91 (m, 1H).

### 20 Ejemplo 52

5-((5-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((2,3-dihydrobenzofuran-5-il)metil)picolinamida



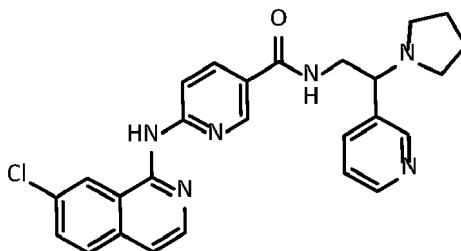
25 Rendimiento: 16%.

ES-EM  $[M+H]^+$ : 431,1;  $t_R = 4,8$  min (método A).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,77 (s, 1H), 9,07 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 9,02 (t,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 8,59-8,53 (m, 2H), 8,22 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,97 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,68 (dd,  $J = 8,0, 7,6$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,07 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,69 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,49 (dd,  $J = 8,8, 8,4$  Hz, 2H), 4,40 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,14 (dd,  $J = 8,8, 8,4$  Hz, 2H).

### 35 Ejemplo 53

6-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(2-(piridin-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)etil)nicotinamida





Se purificó por HPLC preparativa (método F).

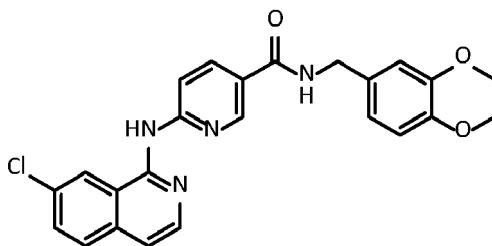
Rendimiento: 18%.

5 ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 473,1; t<sub>R</sub> = 2,73 min (método A).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,19 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 8,34 (sa, 1H), 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,37 (m, 4H), 1,68 (s, 4H).

#### Ejemplo 54

15 6-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)nicotinamida



Rendimiento: 28%.

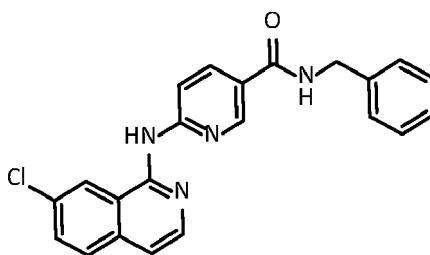
20 ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 447,1; t<sub>R</sub> = 2,5 min (método B).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,25 (s, 1H), 8,98 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,21-8,18 (m, 2H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,37 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,21 (s, 4H).

25

#### Ejemplo 55

N-Bencil-6-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)nicotinamida



30

Rendimiento: 27%.

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 389,0; t<sub>R</sub> = 2,47 min (método B).

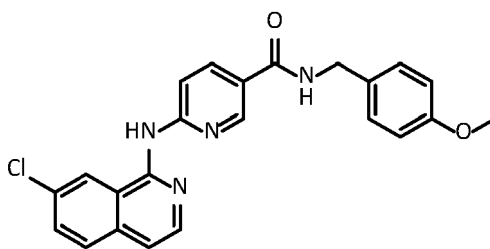
35

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,26 (s, 1H), 9,06 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 4,51 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

40

#### Ejemplo 56

6-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(4-metoxibencil)nicotinamida



Rendimiento: 18%.

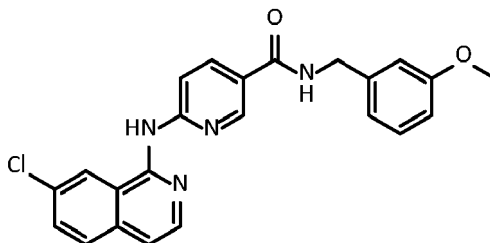
5 ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 419,0; t<sub>R</sub> = 2,46 min (método B).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,26 (s, 1H), 9,00 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 2,8 Hz), 8,78 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,22-8,17 (m, 2H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H).

10

### Ejemplo 57

6-((7-Chloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(3-metoxibencil)nicotinamida



15

Rendimiento: 14%.

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 419,0; t<sub>R</sub> = 3,66 min (método A).

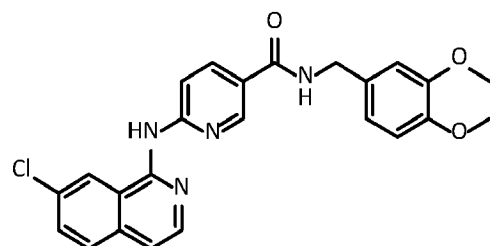
20

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,27 (s, 1H), 9,05 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,4, 7,6 Hz, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H).

25

### Ejemplo 58

6-((7-Chloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(3,4-dimetoxibencil)nicotinamida



30

Rendimiento: 12%.

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 450,0; t<sub>R</sub> = 3,56 min (método A).

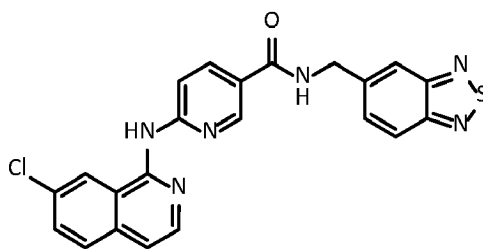
35

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,21 (s, 1H), 8,94 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,31 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,22-8,17 (m, 2H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,96-6,85 (m, 3H), 4,43 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).

40

### Ejemplo 59

N-(Benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil)-6-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)nicotinamida



Rendimiento: 11%.

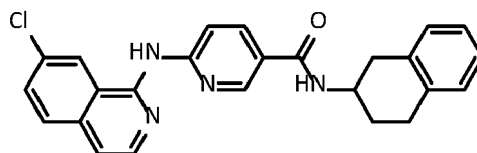
5 ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 447,0; t<sub>R</sub> = 3,73 min (método A).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,45 (sa, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,81 (s. a., 1H), 8,28 (m, 1H), 8,19 (s. a., 1H), 8,09 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 4,71 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

10

### Ejemplo 60

6-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)nicotinamida



15

Rendimiento: 7%.

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 429,0; t<sub>R</sub> = 5,22 min (método C).

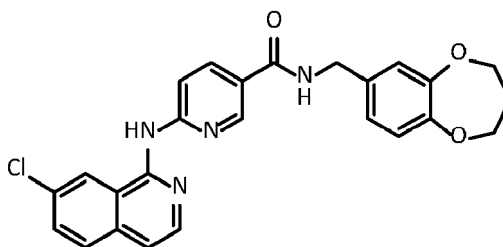
20

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,25 (s, 1H), 8,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,11 (m, 3H), 4,17 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,79 (m, 1H).

25

### Ejemplo 61

6-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil)nicotinamida



30

Rendimiento: 8%.

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 462,0; t<sub>R</sub> = 4,36 min (método A).

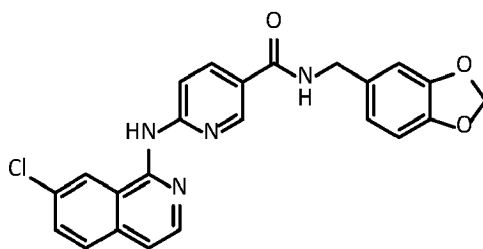
35

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,19 (s, 1H), 8,93 (m, 1H), 8,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,40 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,88 (m, 2H), 4,35 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,05 (q, J = 6,4 Hz, 4H), 2,04 (quint, J = 6,0 Hz, 2H).

40

### Ejemplo 62

N-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-6-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)nicotinamida



Se usó TBTU en lugar de HATU.

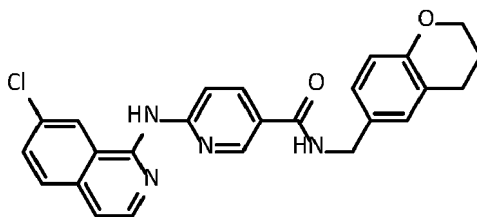
5 Rendimiento: 11%.

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 433,0; t<sub>R</sub> = 3,84 min (método A).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,26 (s, 1H), 9,00 (t, J = 6,8 Hz 1H), 8,84 (d, J = 2,0 Hz 1H), 8,78 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,21-8,17 (m, 2H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,91-6,68 (m, 3H), 5,99 (s, 2H), 4,40 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

### Ejemplo 63

15 6-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(croman-6-ilmetil)nicotinamida



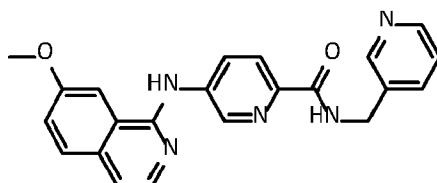
Rendimiento: 22%.

20 ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 445,1; t<sub>R</sub> = 3,88 min (método A).

25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,17 (s, 1H), 8,89 (m, 1H), 8,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,68 (t, d = 6,8 Hz, 2H), 1,86 (m, 2H).

### Ejemplo 64

30 5-((7-Metoxiisoquinolin-1-il)amino)-N-(piridin-3-ilmetil)picolinamida



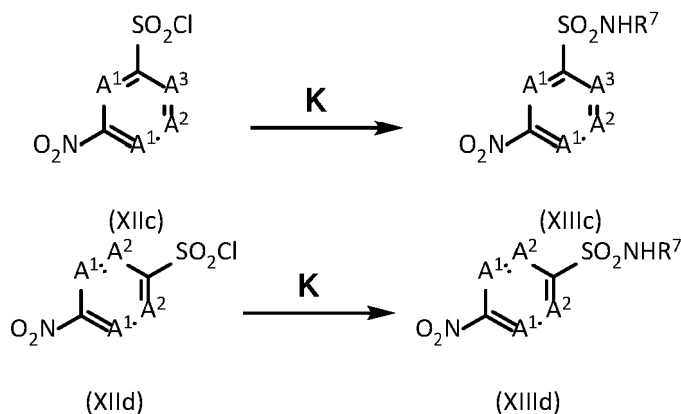
Rendimiento: 30%.

35 ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 386,2; t<sub>R</sub> = 2,95 min (método A).

40 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,46 (s, 1H), 9,27 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H).

### Procedimiento general VI:

45 Siguiendo el procedimiento K, tal como se describe en los esquemas 3 o 4, los compuestos de fórmulas (XIIIc) o (XIIIb) pueden prepararse en las condiciones descritas a continuación:



5 Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 3-nitrobenzenosulfonilo (XIIc) o (XIIId) (1,5 eq.) disuelto en diclorometano a una disolución enfriada de la amina apropiada (1,5-1 eq.) (ejemplo: fenilmetanamina), piridina (3 eq.) en diclorometano (0,2 ml/mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5-12 h. Después del consumo de los materiales de partida, tal como se observa por CCF, la masa de reacción se extinguió por adición de agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3x). El extracto orgánico combinado se lavó con agua seguido de disolución de salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol/diclorometano) para proporcionar la sulfonamida deseada (XIIIc) o (XIIIId) (ejemplo: *N*-bencil-3-nitrobenzeno-sulfonamida).

10 Producto intermedio 19: ES-EM [M+1]<sup>+</sup>: 333,8; t<sub>R</sub> = 4,27 min (método B) Rendimiento: 40-60%.

15 Producto intermedio 20: ES-EM [M+1]<sup>+</sup>: 376,8; t<sub>R</sub> = 2,04 min (método B) Rendimiento: 40-60%.

Producto intermedio 21: ES-EM [M+1]<sup>+</sup>: 392,8; t<sub>R</sub> = 1,71 min (método B) Rendimiento: 40-60%.

20 Producto intermedio 22: ES-EM [M-1]<sup>+</sup>: 348,9; t<sub>R</sub> = 4,40 min (método B) Rendimiento: 40-60%.

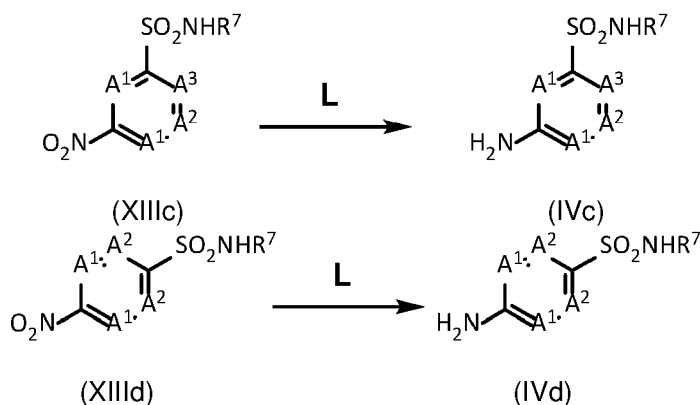
Producto intermedio 23: Rendimiento: 40-60%.

Producto intermedio 24: Rendimiento: 95%.

25 Producto intermedio 25: Rendimiento: 69%.

### Procedimiento general VII:

30 Siguiendo el procedimiento L, tal como se describe en los esquemas 3 o 4, los compuestos de fórmulas (IVc) o (IVb) pueden prepararse en las condiciones descritas a continuación:



35 Se añadió Fe (2 eq.) y cloruro de amonio (4-6 eq.) a la disolución de sulfonamidas apropiadas (XIIIc) o (XIIIId) (ejemplo: *N*-bencil-3-nitrobenzenosulfonamida) (1 eq.) en etanol:agua (3:1) y la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 1-2 h. Después del consumo del material de partida, tal como se observa por CCF, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar una suspensión acuosa. La suspensión se basificó además con disolución de hidrogenocarbonato de sodio saturada (pH~8) y se extrajo con diclorometano (3x).  
40 El extracto orgánico combinado se lavó con agua seguido de disolución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio

anhidro y se concentró. El material en bruto se tomó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional (IVc) o (IVd) (ejemplo: 3-amino-*N*-bencilbenzenosulfonamida).

Producto intermedio 27: ES-EM [M+1]<sup>+</sup>: 346,9; t<sub>R</sub> = 1,03 min (método B). Rendimiento: 70-80%.

Producto intermedio 28: ES-EM [M+1]<sup>+</sup>: 362,9; t<sub>R</sub> = 1,63 min (método B). Rendimiento: 70-80%.

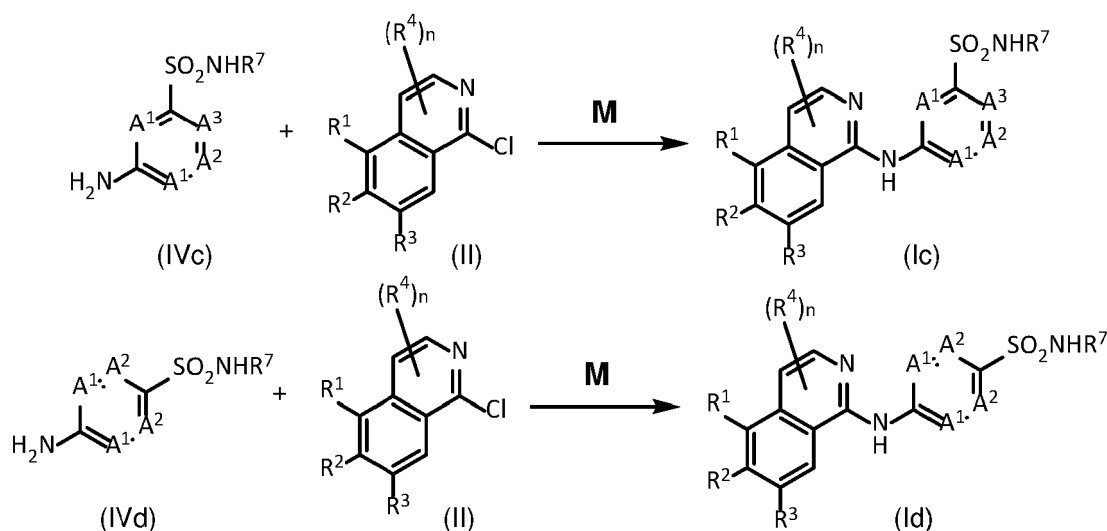
Producto intermedio 29: ES-EM [M-1]<sup>+</sup>: 318,9; t<sub>R</sub> = 3,64 min (método B). Rendimiento: 70-80%.

Producto intermedio 31 (12i): Rendimiento: 87%.

Producto intermedio 32 (1jh): Rendimiento: 63%.

**Procedimiento general VIII:**

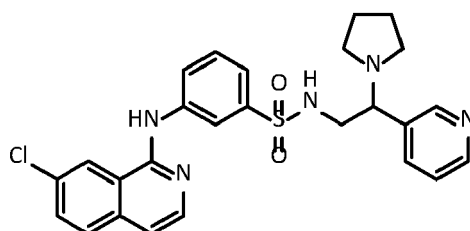
Siguiendo el procedimiento M, tal como se describe en los esquemas 3 o 4, los compuestos de fórmulas (Ic) o (Id) pueden prepararse en las condiciones descritas a continuación:



Se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,1 eq.) a una disolución de amina apropiada (IVc) o (IVd) (ejemplo: 3-amino-*N*-bencilbenzenosulfonamida) (1,1 eq.), 1,7-dicloroisoquinolina (II) (1 eq.), XantPhos (0,2 eq.) y carbonato de cesio (2 eq.) en 1,4-dioxano predesgasificado (0,17 ml/mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 130°C durante 2-3 h. Después del consumo de los materiales de partida, tal como se observa por CCF, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró sobre un lecho de Celite. El filtrado se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo en acetato de etilo (2x). El extracto orgánico combinado se lavó con disolución de salmuera seguido de agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol/diclorometano) para proporcionar compuestos deseados de la serie (ejemplo: *N*-bencil-3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)benzenosulfonamida (ejemplo 68)).

**Ejemplo 65**

3-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(2-(piridin-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)etil)benzenosulfonamida



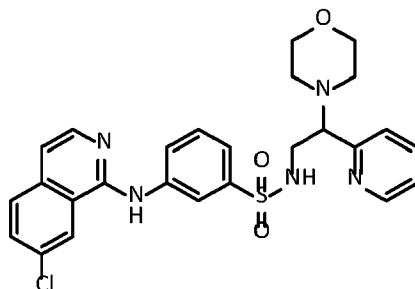
Rendimiento: 20%.

ES-EM [M+1]<sup>+</sup>: 508,7; t<sub>R</sub> = 0,61 min (método E).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 9,52 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,44 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,18 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 8,05 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,78 (dd,  $J = 8,0, 1,6$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 4,48 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,33 (m, 4H), 1,59 (s, 4H).

### 5 Ejemplo 66

3-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(2-morfolino-2-(piridin-2-il)etil)bencenosulfonamida



10

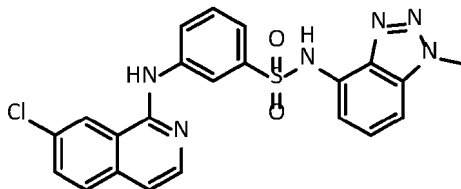
Rendimiento: 20%.

ES-EM  $[M+1]^+$ : 524,7;  $t_R = 0,69$  min (método E).

15  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 9,53 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,52 (d,  $J = 4,8$ , 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 8,05 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,41 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,28 (m, 3H), 3,73 (t,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 3,46 (s, 4H), 3,34 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H; fusionado con el pico de H-O-D y desenmascarado después del intercambio de  $\text{D}_2\text{O}$ ), 2,33 (m, 4H).

### 20 Ejemplo 67

3-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-il)bencenosulfonamida



25

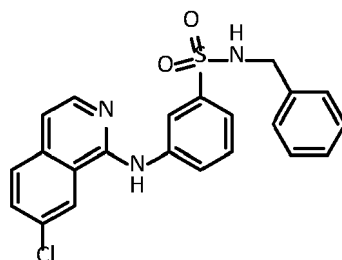
Rendimiento: 17%.

ES-EM  $[M+1]^+$ : 465,0;  $t_R = 1,05$  min (método E).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 11,12 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,14 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,91 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,76 (dd,  $J = 8,8, 2,0$  Hz, 1H), 7,53-7,42 (m, 4H), 7,29 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,24 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,23 (s, 3H).

### 35 Ejemplo 68

*N*-Bencil-3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)bencenosulfonamida



40 Rendimiento: 61%.

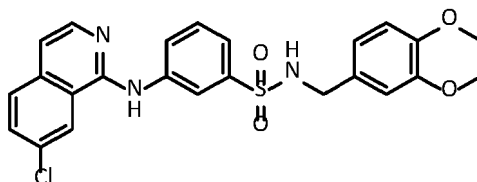
ES-EM  $[M+1]^+$ : 424,9;  $t_R = 1,64$  min (método E).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,54 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,40 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,4 Hz, 1,2 Hz, 1H), 8,14 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,0, 7,6 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,23 (m, 1H), 4,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H).

5

**Ejemplo 69**

3-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)bencenosulfonamida



10

Rendimiento: 24%.

ES-EM [M+1]<sup>+</sup>: 482,1; t<sub>R</sub> = 14,21 min (método F).

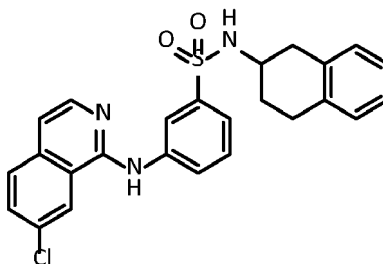
15

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,53 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,09-8,03 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,4, 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,74-6,69 (m, 3H), 4,17 (s, 4H), 3,91 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H).

20

**Ejemplo 70**

3-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)bencenosulfonamida



25

Rendimiento: 38%.

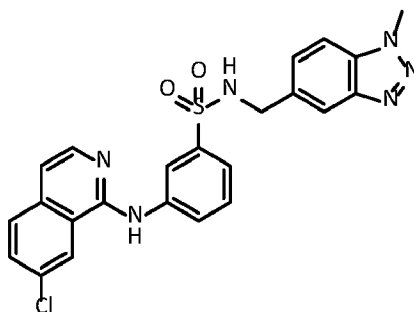
ES-EM: [M+H]<sup>+</sup>: 464, 465; T<sub>R</sub> = 3,42 min, (método A).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,43-8,24 (m, 2H), 7,88-7,76 (m, 2H), 7,68 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 7,60-7,50 (m, 1H), 7,48-7,34 (m, 2H), 7,06 (t, *J* = 15,4 Hz, 1H), 6,99-6,87 (m, 3H), 6,83 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 3,53-3,41 (m, 1H), 2,85 (dd, *J* = 16,2, 5,1 Hz, 1H), 2,67 (dddd, *J* = 34,6, 25,8, 14,0, 7,3 Hz, 3H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,61 (dtd, *J* = 12,8, 10,2, 6,0 Hz, 1H).

35

**Ejemplo 71**

3-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)bencenosulfonamida



40

Rendimiento: 14%.

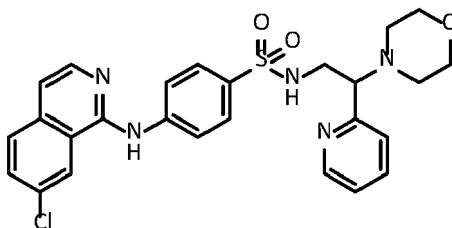


ES-EM:  $[M+H]^+$ : 479, 480;  $T_R = 2,57$  min (método A).

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 9,47 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,36 (t,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 8,27-8,16 (m, 2H), 8,07 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 7,91 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 7,76 (dd,  $J = 8,7, 2,0$  Hz, 1H), 7,71 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H), 7,50 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,29 (d,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 4,22 (s, 3H) 4,20 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H).

### Ejemplo 72

10 4-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(2-morfolino-2-(piridin-2-il)etil)benzenosulfonamida

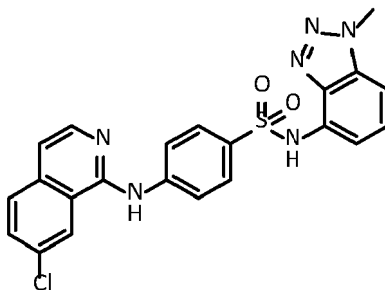


Rendimiento: 21,2%.

15 ES-EM  $[M+1]^+$ : 524,1;  $t_R = 8,36$  min (método F).  
 $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,60 (s, NH), 8,72 (s, 1H), 8,53 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 8,12 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 8,07 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,94 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,35 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,29 (m, 3H), 3,72 (t,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 3,49 (s, 4H), 3,29 (m, 2H), 2,33 (m, 4H).

### Ejemplo 73

25 4-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-il)benzenosulfonamida

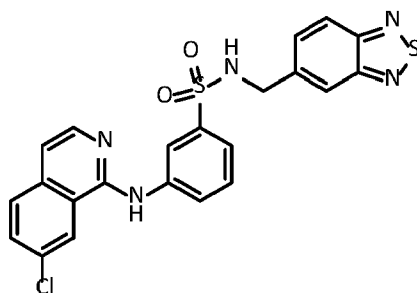


Rendimiento: 5%.

30 ES-EM  $[M+1]^+$ : 465,0;  $t_R = 4,14$  min (método G).  
 $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,95 (s, NH), 9,56 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,07 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,99 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,92 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,77 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,34 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,23 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,24 (s, 3H).

### Ejemplo 74

*N*-(Benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil)-3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)benzenosulfonamida



Rendimiento: 12%.

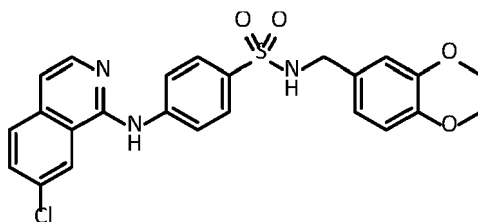
5 ES-EM [M+1]<sup>+</sup>: 482,0; t<sub>R</sub> = 3,03 min (método A).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,45 (s, 1H), 8,71-8,69 (m, 1H), 8,41-8,46 (m, 2H), 8,16 (ddd, J = 8,1, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 9,1, 0,6 Hz, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,77 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 9,1, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 4,28 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

10

### Ejemplo 75

4-((7-Chloroisoquinolin-1-il)amino)-N-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)benzenosulfonamida



15

Rendimiento: 17%.

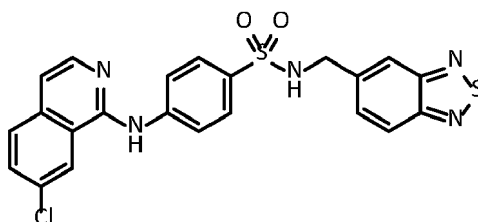
ES-EM [M+1]<sup>+</sup>: 482,0, t<sub>R</sub> = 4,9 min (método A).

20

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,58 (s, -NH), 8,72 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 6,4, 6,0 Hz, -NH), 7,79 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,76-6,69 (m, 3H), 4,18 (s, 4H), 3,49 (s, 4H), 3,86 (d, J = 6,4 Hz, 2H).

### 25 Ejemplo 76

N-(Benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil)-4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)benzenosulfonamida



30

Rendimiento: 11%.

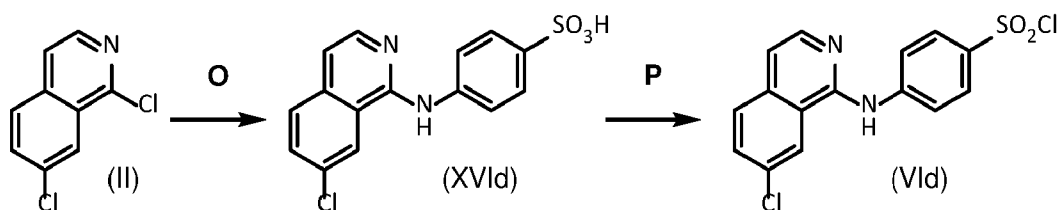
ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 482, 483, t<sub>R</sub> = 3,15 min (método A).

35

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,47 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,94-7,81 (m, 5H), 7,79-7,73 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 9,1, 1,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H).

### Producto intermedio 33

40 Cloruro de 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)benzenosulfonilo



### Etapa 1

5 Se añadió 1,7-dicloroisoquinolina (II) (800 mg, 4,04 mmol, 1 eq.) a una disolución calentada de ácido sulfanílico (700 mg, 1 eq.) en etanol acuoso al 50% (30 ml) a 80°C y la mezcla de reacción se calentó a la misma temperatura durante 12-15 h. Después del consumo de los materiales de partida, tal como se observa por CCF, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el precipitado resultante se filtró, y se lavó con etanol acuoso al 50% (5 ml) seguido de metanol caliente (10 ml) para proporcionar el compuesto ácido 4-(7-cloro-isoquinolin-1-ilamino)-bencenosulfónico (XVIId) (1,14 g) como un sólido amarillo pálido.

Rendimiento: 84%.

ES-EM [M-1]: 333,2;  $T_R = 1,47$  min (método G).

15  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8,42 (s, 1H), 7,50 (d,  $J = 5,6$ , 1H), 7,38 (d,  $J = 8,0$ , 2H), 7,22 (m, 5H), 6,06 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H).

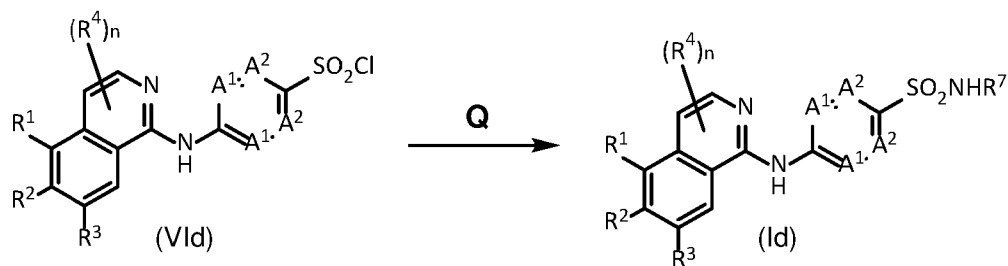
### Etapa 2

20 Se añadió cloruro de oxalilo (152 mg, 1,2 mmol) a una mezcla preenfriada de compuesto ácido 4-(7-cloro-isoquinolin-1-ilamino)-bencenosulfónico (XVIId) (200 mg, 0,6 mmol), diclorometano (10 ml) y dimetilformamida (cat.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12-15 h y se concentró a vacío. La suspensión resultante se destiló de manera conjunta además con tolueno (5 X 10 ml) para dar el compuesto en bruto (VIId), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional (204 mg).

Rendimiento: 97%

### Procedimiento general IX:

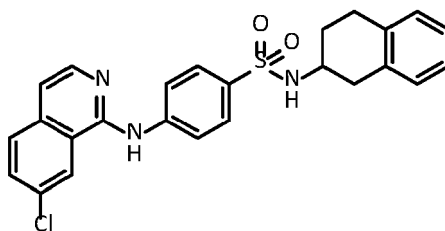
30 Siguiendo el procedimiento Q, tal como se describe en los esquemas 5 o 6, los compuestos de fórmulas (Ic) o (Id) pueden prepararse en las condiciones descritas a continuación:



35 El compuesto cloruro de 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)bencenosulfonilo (VIId) (1 eq.) se añadió a una disolución de la amina apropiada (1 eq.) (ejemplo: 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina) y *N,N*-diisopropiletamina (2.0 eq.) en diclorometano (0,2 ml/mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3-4 h. Después del consumo de los materiales de partida, determinado por CCF, la mezcla de reacción se extinguió por adición de agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (2x). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (2x) seguido de disolución de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar los derivados de sulfonamida deseados (Id) (ejemplo: 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)bencenosulfonamida).

### Ejemplo 77

4-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)bencenosulfonamida



Se usó trietilamina (3 eq.) en lugar de *N,N*-diisopropiletilamina.

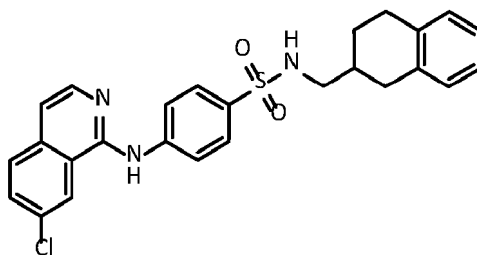
5 Rendimiento: 13%.

ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 464,0; t<sub>R</sub> = 4,96 min (método B).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,59 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,11 (m, 3H), 7,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (m, 3H), 7,63 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,02 (m, 4H), 3,34 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,60 (m, 1H).

### Ejemplo 78

15 4-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metil)benzenosulfonamida



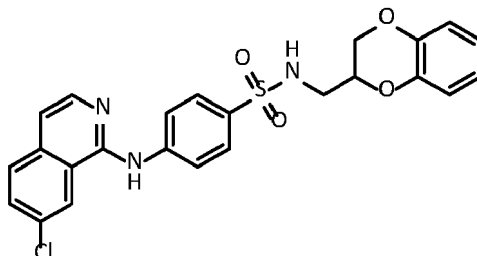
Rendimiento: 24%.

20 ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 477,8; t<sub>R</sub> = 5,08 min (método B).

25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,58 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,53 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,03 (m, 4H), 2,71 (m, 4H), 2,35 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,30 (m, 1H).

### Ejemplo 79

30 4-((7-Cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-2-il)metil)benzenosulfonamida



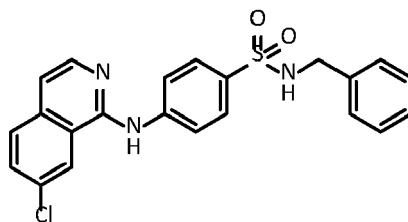
Rendimiento: 33%.

35 ES-EM [M+H]<sup>+</sup>: 481,1; t<sub>R</sub> = 4,78 min (método E).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,57 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,07 (m, 3H), 7,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (m, 4H), 7,32 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,80 (m, 4H), 4,24 (dd, *J* = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,03 (m, 2H).

### Ejemplo 80

*N*-Bencil-4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)benzenosulfonamida



Se añadió bencilamina (20 mg, 0,19 mmol, 1 eq.) a una disolución del compuesto en bruto cloruro de 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)benzenosulfonilo (100 mg, 1 eq.) en piridina (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después del consumo de los materiales de partida, tal como se monitoriza por CCF, la mezcla de reacción se extinguió por adición de agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (2x). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (2x) seguido de disolución de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol/diclorometano) para proporcionar el compuesto *N*-bencil-4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)benzenosulfonamida como un sólido blanquecino (10 mg).

Rendimiento: 13%.

ES-EM [M+1]<sup>+</sup>:424,2; T<sub>R</sub> = 1,88 min (método G).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,63 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (t, *J* = 6,4 Hz, -NH), 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,83-7,81 (m, 3H), 7,38 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,35-7,26 (m, 5H), 4,0 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H).

### Ensayos biológicos

Los compuestos según la presente divulgación son capaces de unirse alostérica o competitivamente a la enzima β-galactosidasa mutada estabilizando de ese modo la enzima contra la desnaturalización, potenciando su actividad catalítica y promoviendo la reducción de la acumulación de sustrato de gangliósido GM1.

#### Mejora de la actividad β-galactosidasa medida en fibroblastos GM1

Se sometió a ensayo tal como sigue la capacidad de los compuestos de la divulgación para mejorar los niveles de actividad beta-galactosidasa mutada en fibroblastos GM1.

#### Materiales

Se adquirieron fibroblastos homocigotos para una mutación de cambio de sentido de gangliosidosis GM1 (GM11473) (fibroblastos caninos homocigotos para la mutación de cambio de sentido de gangliosidosis GM1 p.R60H equivalente a la mutación humana p.R59H) del Coriell Institute for Medical Research (Camden, NJ, EE.UU.).

#### Cultivo celular y tratamiento con compuestos

Los fibroblastos se sembraron a 4x10<sup>4</sup> células por pocillo en placas de cultivo celular de 12 pocillos en medios de Eagle modificados por Dulbecco (DMEM) suplementados con el 10% de suero fetal bovino (FBS), el 1% de penicilina/estreptomicina (P/S) (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EE.UU.) y se incubaron a 37°C, el 5% de CO<sub>2</sub> durante la noche para la unión celular. Posteriormente, las células se incubaron en ausencia o presencia de los compuestos a la concentración deseada durante 4 días. Después de la incubación, las células se lavaron dos veces con solución salina tamponada con fosfato ("PBS") y se desprendieron usando disolución de tripsina-EDTA (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) para preparar sedimentos celulares. Los sedimentos se almacenaron a -80°C hasta que se realizaron los ensayos de actividad.

#### Ensayo de actividad enzimática

La actividad β-galactosidasa en los lisados celulares se midió usando el sustrato 4-metilumbeliferil-β-D-galactopiranosido (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.). Brevemente, los lisados se resuspendieron en 200 μl de NaCl al 0,9% que contenía tampón de lisis de tritón X-100 al 0,01% para promover la rotura de la membrana. La suspensión celular se sometió a sonicación y se centrifugó para retirar los materiales insolubles. Luego, los lisados se mezclaron con 4-MU-β-D-galactopiranosido en tampón de citrato 100 mM (pH=4) y NaCl 100 mM durante 60 min a 37°C. La reacción se terminó mediante la adición de tampón glicina-NaOH 100 mM (pH=10,7). El 4-MU liberado se midió en un lector de placas GloMax Discover (Promega, Madison, WI, EE.UU.) con excitación a 340 nm y emisión a 460 nm. Se determinó la cuantificación de proteínas usando el kit de ensayo de proteínas Pierce BCA (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EE.UU.). Las mediciones se interpolaron en una curva patrón de 4-MU y se normalizaron por

## ES 2 862 374 T3

la cantidad de proteínas. Las actividades enzimáticas se expresaron en las células tratadas como aumento de X veces en comparación con las células no tratadas (X=1 representa ausencia de mejora).

5 La capacidad de los compuestos de la divulgación para producir un aumento de la actividad enzimática de  $\beta$ -galactosidasa en fibroblastos caninos GM1 que llevan la mutación de GLB1 canina p.R60H a concentraciones de entre 6 y 50  $\mu$ M se indica tal como sigue:

- Un aumento en comparación con los no tratados de >2,5 veces se muestra como A.
- 10 - Un aumento en comparación con los no tratados de >1,7-2,5 veces se muestra como B.
- Un aumento en comparación con los no tratados de 1,2-1,7 veces se muestra como C.
- D significa que no se detectó ningún aumento en comparación con las células no tratadas en este método.
- 15 - ND significa "no determinado".

Ejemplo	Actividad en fibroblastos GM11473
1	C
2	C
3	C
4	D
5	B
6	D
7	C
8	B
9	B
10	D
11	B
12	C
13	D
14	B
15	D
16	C
17	B
18	C
19	C
20	B
21	ND
22	ND
23	ND
24	D
25	C
26	C
27	C
28	B
29	A
30	B
31	B
32	C
33	ND
34	A
35	C
36	C
37	D
38	D
39	B
40	B
41	B
42	A
43	ND
44	ND
45	C

46	C
47	B
48	A
49	ND
50	C
51	ND
52	ND
53	C
54	C
55	C
56	D
57	C
58	D
59	C
60	C
61	D
62	D
63	C
64	ND
65	C
66	C
67	C
68	C
69	D
70	C
71	C
72	D
73	D
74	D
75	B
76	C
77	A
78	A
79	B
80	ND

También se estudió la capacidad de los compuestos de la divulgación para aumentar la actividad  $\beta$ -galactosidasa en líneas celulares de fibroblastos humanos con mutaciones de cambio de sentido de GM1 relevantes, siguiendo el protocolo mencionado anteriormente. Las líneas celulares humanas de pacientes se obtuvieron de diferentes instituciones (Dr. Katsumi Higaki de la Tottori University, Tottori, Japón y del Coriell Institute for Medical Research, Camden, NJ, EE.UU.). Los compuestos mostraron actividad > 1,5 veces en un intervalo de concentraciones de entre 12,5  $\mu$ M y 50  $\mu$ M en líneas celulares con las siguientes mutaciones de cambio de sentido (p.R59H/p.R59H; p.I51T/p.I51T; p.G190D/p.G190D; p.R201C/p.R201C; p.R457Q/p.R457Q; p.C127Y/p.W161G; p.R148S/p.R148S; y p.C127Y/p.W161G).

#### Reducción de la acumulación de gangliósido GM1 en cultivo de fibroblastos GM1 tratados con un compuesto de la divulgación

Se sometió a ensayo un compuesto a modo de ejemplo de la divulgación para determinar si el tratamiento de las células GM11473 de gangliosidosis GM1 con el compuesto a modo de ejemplo disminuiría el nivel de gangliósido GM1, uno de los sustratos de  $\beta$ -galactosidasa. La acumulación de los sustratos de  $\beta$ -galactosidasa es una causa de la enfermedad.

#### Protocolo experimental

Se sembraron en placa fibroblastos GM11473 sobre cubreobjetos de 12 mm y se cultivaron en presencia de monosialogangliósido GM1 de cerebro bovino (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) a una concentración final de 0,1 mg/ml durante 2 días. Posteriormente, se trataron las células con un compuesto de la divulgación durante 4 días y se analizó la acumulación de gangliósido GM1 mediante inmunofluorescencia. Brevemente, las células sobre los cubreobjetos se fijaron con paraformaldehído al 4% en PBS durante 10 minutos y se permeabilizaron con Tritón X-100 al 0,3% en PBS durante 15 minutos en agitación a temperatura ambiente (TA), se bloquearon con el 10% de suero en PBS con albúmina sérica bovina al 0,5% ("PBB") durante 1 hora y se incubaron con anticuerpo primario anti-anticuerpo frente a gangliósido GM1 (Abcam, Cambridge, Reino Unido) durante 16 horas a 4°C. Se detectaron los anticuerpos unidos con anticuerpo de asno anti-IgG de conejo Alexa Fluor® 488 (H+L) en PBB durante 1 hora a TA.

5 Se usaron tinción de rojo oscuro HCS CellMask y DAPI (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EE.UU.) para definir el área celular y los núcleos, respectivamente. Las muestras se montaron sobre portaobjetos con medios de montaje de reactivo antidesvanecimiento Prolong Gold (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EE.UU.) y se obtuvieron imágenes de fluorescencia usando una microscopía láser confocal Leica TCS SPE. La intensidad de fluorescencia se midió usando el software confocal de Leica. Para la cuantificación de gangliósidos, se tomaron imágenes con un microscopio de fluorescencia de campo amplio para el microscopio de obtención de imágenes en directo a largo plazo Olympus ScanR y se analizaron con Fiji Life-Line, versión del 2 de junio de 2014.

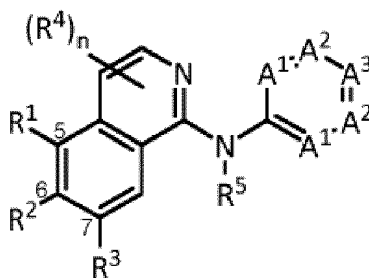
### 10 **Resultados**

15 Las figuras 1A, 1B, 2A y 2B muestran que el contenido de gangliósido GM1 se redujo en los fibroblastos GM11473 después del tratamiento con un compuesto de la divulgación (tal como se muestra en las figuras 2A y 2B) en comparación con células cultivadas en ausencia de un compuesto de la divulgación (tal como se muestra en las figuras 1A y 1B). Las figuras 1A y 1B muestran la acumulación de gangliósido GM1 en células no tratadas GM11473 en dos imágenes de fluorescencia separadas para el mismo conjunto de muestras (el color blanco muestra la acumulación de gangliósido GM1). Las figuras 2A y 2B muestran una reducción de la acumulación de gangliósido GM1 en células GM11473 tratadas con un compuesto de la divulgación a 50  $\mu$ M en dos imágenes de fluorescencia separadas para el mismo conjunto de muestras (el color blanco muestra la acumulación de gangliósido GM1)



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I).

o una sal o solvato del mismo,

en la que:

cada uno de A<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en nitrógeno y CH; y

cada uno de A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, CH y C(R<sup>6</sup>); en la que

cada A<sup>1</sup> es CH y cada uno de A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> se selecciona independientemente de CH y C(R<sup>6</sup>), siempre que solo uno de A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> sea C(R<sup>6</sup>); o

exactamente uno de A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> es C(R<sup>6</sup>) y no menos de uno y no más de dos de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son nitrógeno;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -ORb y alquilo -C<sub>1-4</sub>, en el que dicho grupo alquilo -C<sub>1-4</sub> está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 átomos de halógeno seleccionados independientemente, con la condición de que al menos un R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> sea distinto de hidrógeno;

R<sup>6</sup> es -B-NH-R<sup>7</sup>;

B es -CO- o -SO<sub>2</sub>;

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo -C<sub>1-4</sub>, alcoxilo -C<sub>1-4</sub>, -CN e hidroxilo;

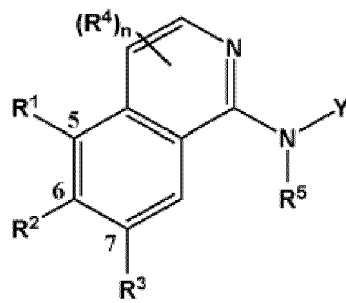
n tiene un valor seleccionado de 0, 1 o 2;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo -C<sub>1-4</sub>;

R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo -C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo -C<sub>3-10</sub>, cicloalquil -C<sub>3-10</sub>-alquilo -C<sub>1-4</sub>, arilo -C<sub>6-10</sub>, aril -C<sub>6-10</sub>-alquilo -C<sub>1-4</sub>, heteroarilo -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros), heteroaril -C<sub>1-9</sub>- (de 5 a 10 miembros)-alquilo -C<sub>1-4</sub>, heterociclil -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros) y heterociclil -C<sub>1-9</sub>- (de 5 a 10 miembros)-alquilo -C<sub>1-4</sub>; estando dichos grupos alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heterociclilo y alquilheterociclilo sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -CN, -ORb, -SRb, N(Rb)<sub>2</sub>, alquilo -C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, arilo C<sub>6-10</sub> sustituido opcionalmente, heteroarilo -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros) sustituido opcionalmente y heterociclilo -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros); dichos cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heterociclilo y alquilheterociclilo se fusionan opcionalmente con un (segundo) anillo adicional, y

cada Rb es independientemente hidrógeno, alquilo -C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo -C<sub>3-10</sub>, heterociclilo -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros); estando dichos grupos alquilo, cicloalquilo o heterociclilo sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 átomos de flúor.

2. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (IA):



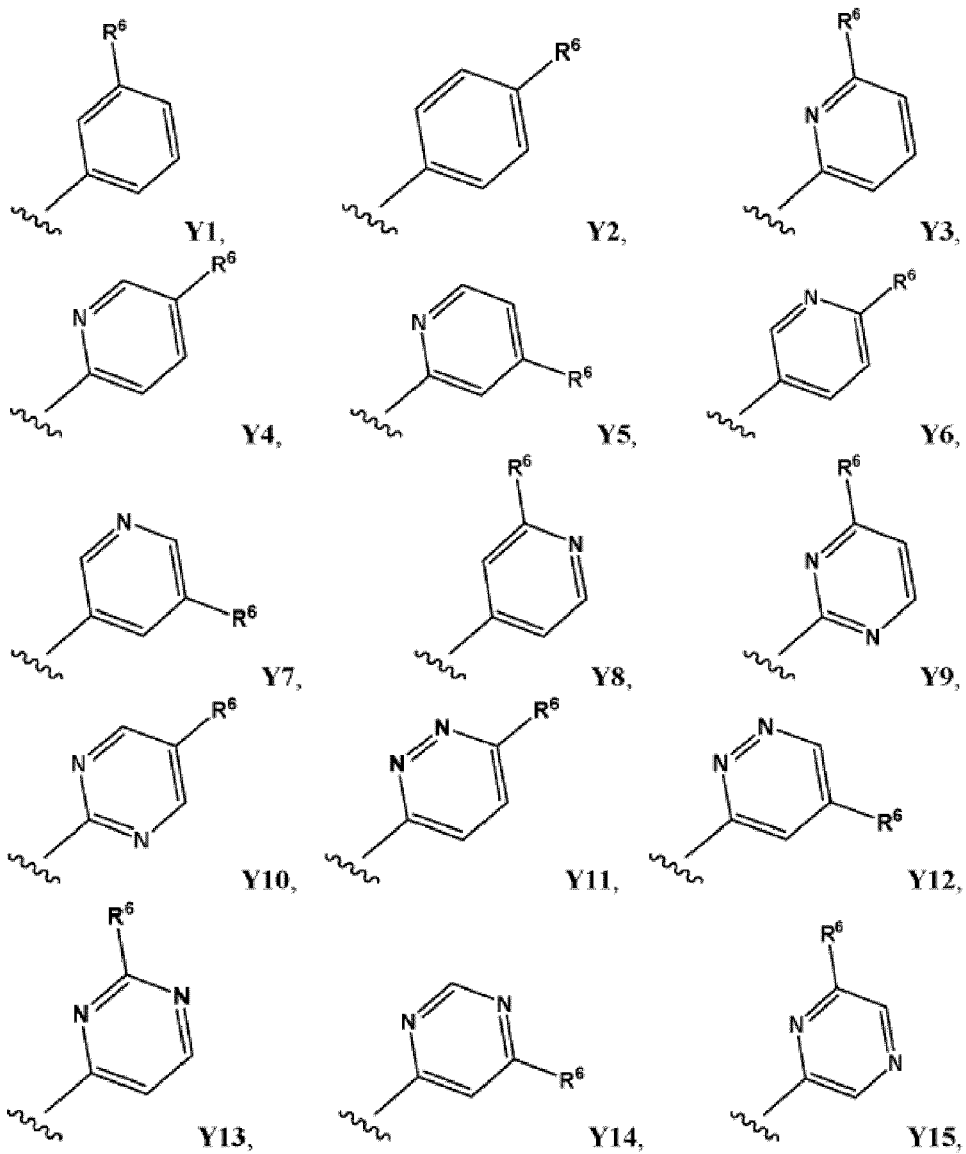
(IA)

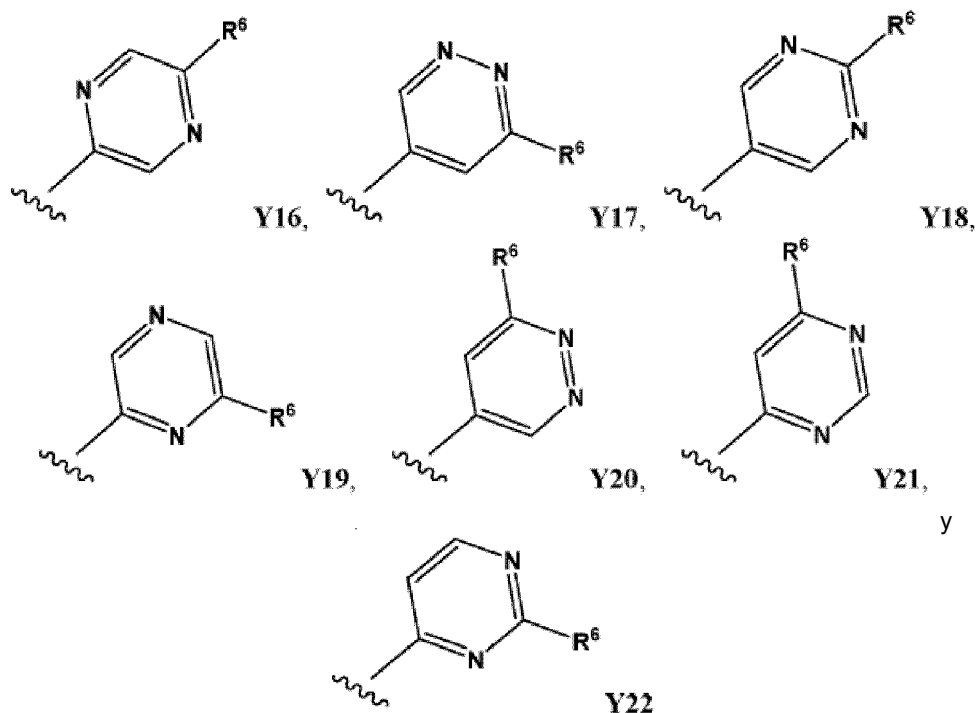
o una sal o solvato del mismo, en la que:

5 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal como se definieron en la reivindicación 1, con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> sea distinto de hidrógeno;

n es 0 o 1, e

10 Y se selecciona del grupo que consiste en





- 5 en los que R<sup>6</sup> es tal como se definió en la reivindicación 1.
3. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -CN y -ORb; y más preferiblemente R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -CN y -OCH<sub>3</sub>.
- 10 4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, en el que Y se selecciona del grupo consistente en Y1 e Y2.
- 15 5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, en el que Y se selecciona del grupo que consiste en Y3, Y4, Y5, Y6, Y7 e Y8.
6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, en el que Y se selecciona del grupo que consiste en Y9, Y10, Y11, Y12, Y13, Y14, Y15, Y16, Y17, Y18, Y19, Y20, Y21 e Y22.
- 20 7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2-3 y 5, en el que Y se selecciona del grupo que consiste en Y3 e Y8, o Y se selecciona del grupo que consiste en Y4 e Y6.
8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que B es -CO-.
- 25 9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que B es -SO<sub>2</sub>-.
10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo -C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo -C<sub>3-10</sub>, cicloalquil -C<sub>3-10</sub>-alquilo -C<sub>1-4</sub>, arilo -C<sub>6-10</sub>, aril -C<sub>6-10</sub>-alquilo -C<sub>1-4</sub>, heteroarilo -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros), heteroaril -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros)-alquilo -C<sub>1-4</sub>, heterociclilo -C<sub>1-9</sub> (de 5- a 10- miembros) y heterocicilil -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros)-alquilo -C<sub>1-4</sub>, en el que dichos grupos alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heterociclilo y alquilheterociclilo están sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -CN, -ORb, -SRb, -N(Rb)<sub>2</sub>, alquilo -C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, arilo -C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros) opcionalmente sustituido y heterociclilo -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros) opcionalmente sustituido; dichos cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heterociclilo y alquilheterociclilo se fusionan con un (segundo) anillo adicional.
- 35 11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que R<sup>7</sup> es alquilo -C<sub>1-4</sub>,
- 40 en el que dicho alquilo se sustituye con 1, 2 o 3 grupos cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -CN, -ORb, -SRb, -N(Rb)<sub>2</sub>, alquilo -C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, arilo -C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros)

opcionalmente sustituido y heterociclilo -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros); dichos cicloalquilo, alquilcicloalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heterociclilo y alquilheterociclilo se fusionan con un (segundo) anillo adicional.

- 5 12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que  
 10 consiste en cicloalquilo -C<sub>3-10</sub>, cicloalquil -C<sub>3-10</sub>-alquilo -C<sub>1-4</sub>, arilo -C<sub>6-10</sub>, aril -C<sub>6-10</sub>-alquilo -C<sub>1-4</sub>, heteroarilo -C<sub>1-9</sub>  
 (de 5 a 10 miembros), heteroaril -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros)-alquilo -C<sub>1-4</sub>, heterociclilo -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10  
 miembros) y heterociclil -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros)-alquilo -C<sub>1-4</sub>, en el que dichos cicloalquilo, alquilcicloalquilo,  
 arilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heterociclilo y alquilheterociclilo se fusionan con un (segundo)  
 anillo adicional.
13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que  
 15 consiste en alquilo -C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo -C<sub>3-10</sub>, cicloalquil -C<sub>3-10</sub>-alquilo -C<sub>1-4</sub>, arilo -C<sub>6-10</sub>, aril -C<sub>6-10</sub>-alquilo -C<sub>1-4</sub>,  
 heteroarilo -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros), heteroaril -C<sub>1-9</sub> (de 5 a 10 miembros)-alquilo -C<sub>1-4</sub>, heterociclilo -C<sub>1-9</sub>  
 (de 5 a 10 miembros) y heterociclil -C<sub>1-9</sub> (con de 5 a 10 miembros)-alquilo -C<sub>1-4</sub>.
14. El compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:
- 20 3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)benzamida;
- 3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(2-morfolino-2-(piridin-2-il)etil)benzamida;
- 3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)benzamida;
- 25 N-bencil-3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)benzamida;
- 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)benzamida;
- 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(2-(piridin-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida;
- 30 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(2-(piridin-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)etil)picolinamida;
- 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)picolinamida;
- 35 N-bencil-4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)picolinamida;
- 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(4-metoxibencil)picolinamida;
- 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(3-metoxibencil)picolinamida;
- 40 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(3,4-dimetoxibencil)picolinamida;
- N-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil)-4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)picolinamida;
- 45 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)picolinamida;
- 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil)picolinamida;
- 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)picolinamida;
- 50 N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)picolinamida;
- 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)picolinamida;
- 55 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(croman-6-ilmetil)picolinamida;
- 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metil)picolinamida;
- 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)picolinamida;
- 60 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(piridin-3-ilmetil)picolinamida;
- 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(piridin-4-ilmetil)picolinamida;
- 65 4-((7-metoxiisoquinolin-1-il)amino)-N-(2-(piridin-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)etil)picolinamida;

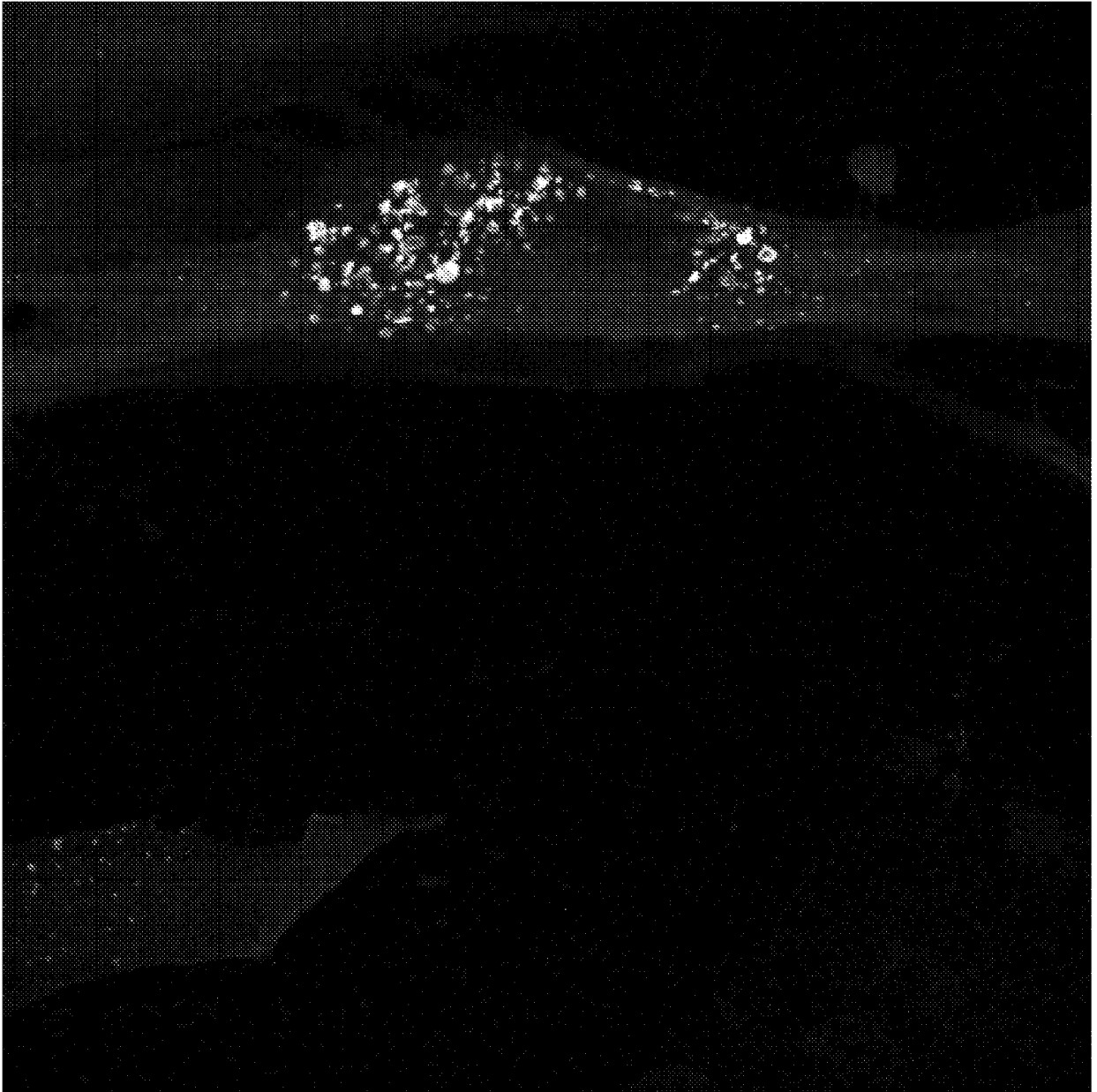
- N*-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-4-((7-metoksiisoquinolin-1-il)amino)picolinamida;  
*N*-bencil-4-((7-metoksiisoquinolin-1-il)amino)picolinamida;
- 5 5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(2-(piridin-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)etil)picolinamida;  
5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)picolinamida;  
*N*-bencil-5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)picolinamida;
- 10 5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(4-metoxibencil)picolinamida;  
5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(3-metoxibencil)picolinamida;
- 15 5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(3,4-dimetoxibencil)picolinamida;  
*N*-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil)-5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)picolinamida;
- 20 5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)picolinamida;  
5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil)picolinamida;  
5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)picolinamida;
- 25 *N*-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)picolinamida;  
5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)picolinamida;  
5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(croman-6-ilmetil)picolinamida;
- 30 5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(6-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)picolinamida;  
5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metil)picolinamida;
- 35 5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)picolinamida;  
5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(piridin-3-ilmetil)picolinamida;  
5-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(piridin-4-ilmetil)picolinamida;
- 40 5-((7-cetoksiisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)picolinamida;  
*N*-(6-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-5-((7-metoksiisoquinolin-1-il)amino)picolinamida;
- 45 5-((7-cetoksiisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metil)picolinamida;  
5-((7-cianoisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)picolinamida;
- 50 5-((7-cianoisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(piridin-3-ilmetil)picolinamida;  
*N*-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil)-5-((7-cianoisoquinolin-1-il)amino)picolinamida;
- 55 5-((5-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)picolinamida;  
5-((5-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)picolinamida;
- 60 6-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(2-(piridin-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)etil)nicotinamida;  
6-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)nicotinamida;  
*N*-bencil-6-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)nicotinamida;
- 65 6-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(4-metoxibencil)nicotinamida;  
6-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-*N*-(3-metoxibencil)nicotinamida;

- 6-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(3,4-dimetoxibencil)nicotinamida;  
*N*-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil)-6-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)nicotinamida;
- 5 6-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)nicotinamida;  
 6-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil)nicotinamida;  
 10 *N*-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-6-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)nicotinamida;  
 6-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(croman-6-ilmetil)nicotinamida;  
 5-((7-metoxiisoquinolin-1-il)amino)-N-(piridin-3-ilmetil)picolinamida;
- 15 3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(2-(piridin-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)etil)bencenosulfonamida;  
 3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(2-morfolino-2-(piridin-2-il)etil)bencenosulfonamida;  
 20 3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-il)bencenosulfonamida;  
*N*-bencil-3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)bencenosulfonamida;  
 3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)bencenosulfonamida;
- 25 3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)bencenosulfonamida;  
 3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)bencenosulfonamida;  
 30 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(2-morfolino-2-(piridin-2-il)etil)bencenosulfonamida;  
 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-il)bencenosulfonamida;  
*N*-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil)-3-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)bencenosulfonamida;
- 35 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)bencenosulfonamida;  
*N*-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil)-4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)bencenosulfonamida;  
 40 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)bencenosulfonamida;  
 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metil)bencenosulfonamida;  
 4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)-N-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)bencenosulfonamida; y
- 45 *N*-bencil-4-((7-cloroisoquinolin-1-il)amino)bencenosulfonamida;

o una sal o solvato del mismo.

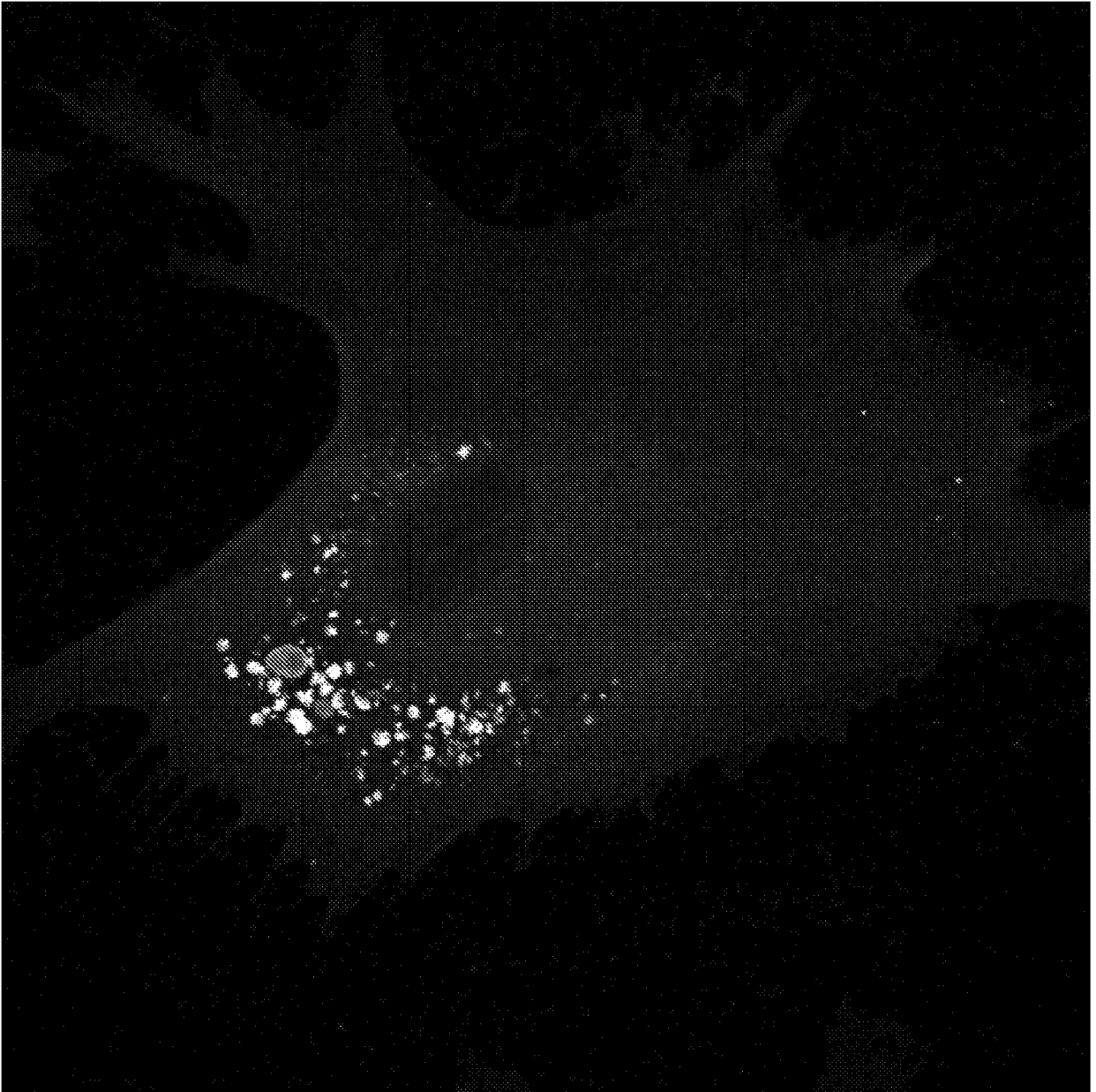
15. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según una cualquiera de reivindicaciones 1-14, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de una afección asociada con la alteración de la actividad de GLB1.
17. El compuesto para su uso según la reivindicación 16, en el que la afección asociada con la alteración de la actividad de GLB1 se selecciona del grupo que consiste en gangliosidosis GM1 y síndrome de Morquio, tipo B.
18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el aumento de actividad  $\beta$ -galactosidasa en un paciente que lo necesita.
19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de una afección asociada con la alteración de la actividad de GLB1.

20. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 19, en la que la afección asociada con la alteración de la actividad de GLB1 se selecciona del grupo que consiste en gangliosidosis GM1 y síndrome de Morquio, tipo B.
- 5 21. El compuesto para su uso según la reivindicación 17, en el que al paciente también se le administra una cantidad eficaz de una enzima para la terapia de reemplazo enzimático; y preferiblemente la enzima es  $\beta$ -galactosidasa o un análogo de la misma.
- 10 22. El compuesto para su uso según la reivindicación 17 o 21, en el que también al paciente se le administra una chaperona de molécula pequeña; y preferiblemente la chaperona de molécula pequeña se une competitivamente a una enzima; y más preferiblemente la chaperona de molécula pequeña se selecciona del grupo que consiste en iminoalditales, iminoazúcares, aminoazúcares, tiofenilglicósidos, inhibidores de glicosidasa, sulfatasa, glicosiltransferasa, fosfatasa y peptidasa; y más preferiblemente la chaperona de molécula pequeña se selecciona del grupo que consiste en 1-desoxigalactonojirimicina (DGJ), N-nonildesoxinojirimicina (NN-DNJ), N-butildesoxigalactonojirimicina (NB-DGJ), galactosa, iminoalditol fluorado y epi-isofagomina.
- 15

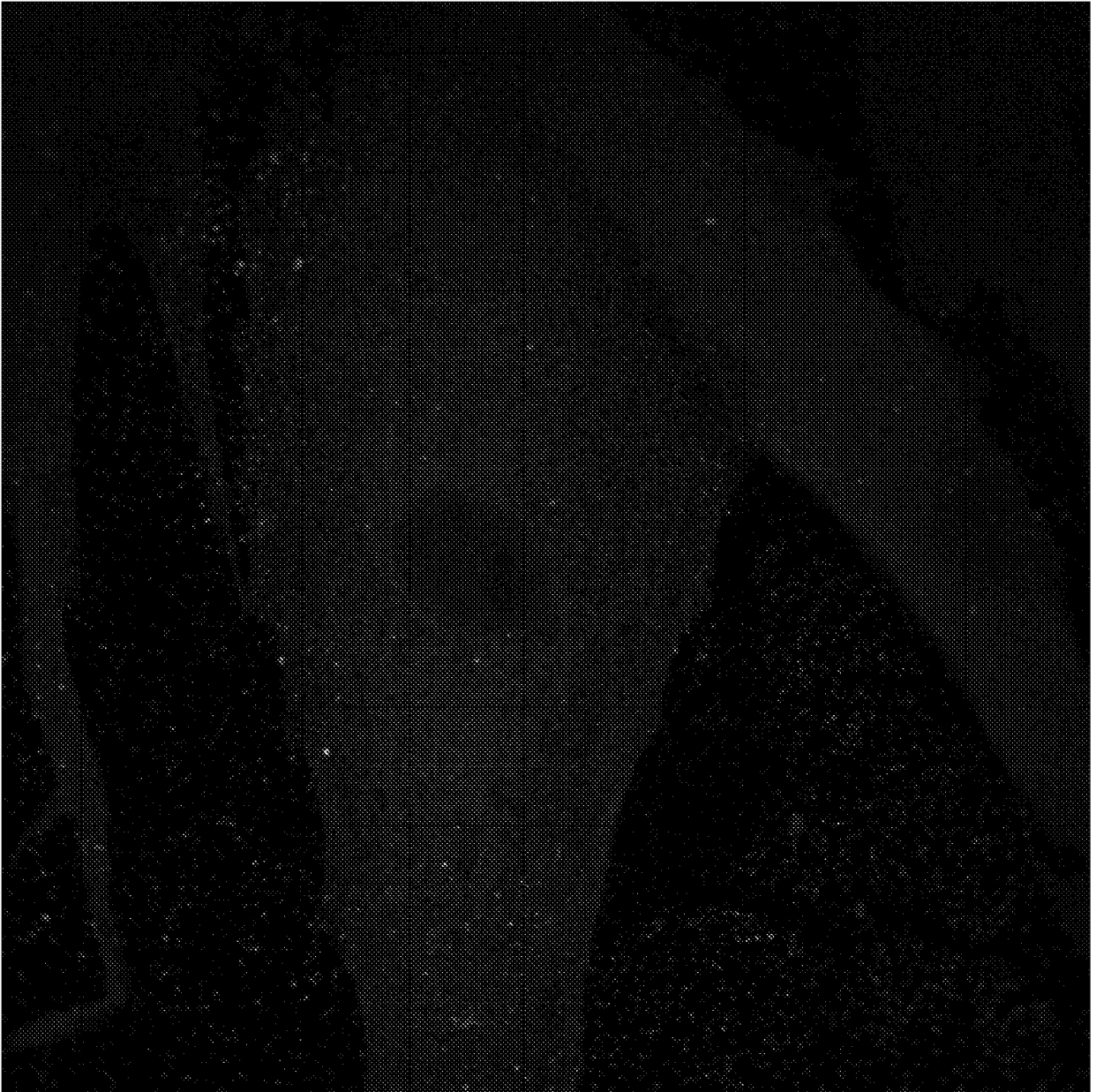


**FIG. 1A**





**FIG. 1B**



**FIG. 2A**



**FIG. 2B**