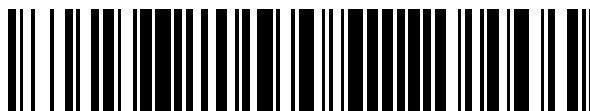


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 877**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2012 PCT/US2012/059720**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.04.2013 WO13055897**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2012 E 12780605 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2766361**

54 Título: **Derivados de 8-carbamoil-2-(pirid-6-il 2,3-disustituído)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como agentes inductores de la apoptosis para el tratamiento del cáncer y de enfermedad inmunes y autoinmunes**

30 Prioridad:

14.10.2011 US 201161547162 P
23.07.2012 WO PCT/CN2012/079012

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.01.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 598 877 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

Derivados de 8-carbamoil-2-(pirid-6-il 2,3-disustituido)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como agentes inductores de la apoptosis para el tratamiento del cáncer y de enfermedad inmunes y autoinmunes

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

La apoptosis se reconoce como un proceso biológico esencial para la homeostasis de los tejidos de todas las especies vivientes. En los mamíferos, en particular, se ha demostrado que regula el desarrollo embrionario temprano. Más tarde en la vida, la muerte celular es un mecanismo por defecto por medio del cual se eliminan las células potencialmente peligrosas (p. ej., células que portan defectos cancerosos). Se han descubierto varias rutas de apoptosis, y una de las más importantes implica a la familia Bcl-2 de proteínas, que son reguladores clave de la ruta mitocondrial (también denominada "intrínseca") de la apoptosis. Véase, Danial, N. N. y Korsmeyer, S. J. Cell (2004) 116, 205-219. Los dominios de homología estructural BH1, BH2, BH3 y BH4 son característicos de esta familia de proteínas. La familia Bcl-2 de proteínas puede ser clasificada adicionalmente en tres subfamilias dependiendo de cuántos dominios de homología contiene cada proteína y de su actividad biológica (es decir, si tiene función pro- o anti-apoptótica).

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

La clave de la homeostasis del tejido es lograr el delicado equilibrio en las interacciones entre los tres subgrupos de proteínas en las células. Estudios recientes han tratado de dilucidar los mecanismos por los cuales los subgrupos pro-apoptóticos y anti-apoptóticos de las proteínas de la familia Bcl-2 interactúan para permitir que una célula experimente muerte celular programada. Después de la recepción de señales intra o extracelulares en las células, se produce la activación post-traducciona l o transcripcional de las proteínas sólo BH3. Las proteínas sólo BH3 son los inductores principales de una cascada apoptótica que incluye, como una etapa, la activación de las proteínas pro-apoptóticas Bax y Bak en la membrana mitocondrial en las células. Tras la activación de Bax y/o Bak que o bien ya están ancladas a la membrana mitocondrial o migran a esta membrana, Bax y/o Bak experimentan oligomerización ocasionando la permeabilización de la membrana exterior mitocondrial (MOMP), la liberación de citocromo C, y la activación aguas abajo de caspasas efectoras, para proporcionar como resultado en última instancia la apoptosis celular. Algunos investigadores plantean la hipótesis de que ciertas proteínas sólo BH3 (p. ej., Puma, Bim, Bid) son "activadoras" ya que estas proteínas emplean directamente las proteínas pro-apoptótica Bax y Bak para iniciar la MOMP, mientras que otras proteínas sólo BH3 (p. ej., Bad, Bik y Noxa) son "sensibilizadoras" e inducen la oligomerización de Bax y Bak indirectamente uniendo proteínas anti-apoptóticas (p.ej., Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1) y desplazando y "liberando", el "activador" de proteínas sólo BH3, que posteriormente se unen y activan proteínas pro-apoptóticas (p.ej., Bax, Bak) induciendo la muerte celular. Otros investigadores sugieren que las proteínas anti-apoptóticas emplean y secuestran Bax y Bak directamente y todas las proteínas sólo BH3 regulan esta interacción mediante la unión a proteínas anti-apoptóticas (p. ej., Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1), lo que da como resultado la liberación de Bax y Bak. Véanse, Adams, J. M. y Cory S. Oncogene (2007) 26, 1324-1337; Willis, S.N. et al. Science (2007) 315, 856-859. Aunque las interacciones exactas a través de las cuales las proteínas de la familia Bcl-2 anti- y pro-apoptóticas regulan la apoptosis siguen siendo objeto de debate, existe una gran cantidad de evidencia científica que demuestra que los compuestos que inhiben la unión de las proteínas sólo BH3 a proteínas de la familia Bcl-2 anti-apoptótica promueven apoptosis en las células.

Las rutas apoptóticas desreguladas han sido implicadas en la patología de muchas enfermedades importantes tales como afecciones neurodegenerativas (apoptosis reguladas al alza), tales como por ejemplo, la enfermedad de

Alzheimer; y enfermedades proliferativas (apoptosis regulada a la baja) tales como, por ejemplo, el cáncer, las enfermedades autoinmunes y las afecciones pro-trombóticas.

En un aspecto, la implicación de que la apoptosis regulada al alza (y más particularmente la familia de proteínas Bcl-2) está involucrada en la aparición de tumores malignos cancerosos ha revelado una nueva forma de atacar esta todavía elusiva enfermedad. La investigación ha demostrado, por ejemplo, que las proteínas anti-apoptóticas, Bcl-2 y Bcl-xL, son expresadas en exceso en muchos tipos de células cancerosas. Véanse, Zhang J. Y., *Nature Reviews/Drug Discovery*, (2002) 1, 101; Kirkin, V. et al. *Biochimica et Biophysica Acta* (2004) 1644, 229-249; y Amundson, S. A. et al. *Cancer Research* (2000) 60, 6101-6110. El efecto de esta desregulación es la supervivencia de células alteradas que por otra parte han experimentado apoptosis en condiciones normales. Se piensa que la repetición de estos defectos asociados con la proliferación no regulada es el punto de partida de la evolución cancerosa. Además, la investigación ha demostrado que las proteínas solo BH3 pueden actuar como supresores de tumores cuando se expresan en animales enfermos.

Estos descubrimientos, así como numerosos otros han hecho posible la aparición de nuevas estrategias para el descubrimiento de fármacos para atacar el cáncer. Si una molécula pequeña que pudiera imitar el efecto de las proteínas sólo BH3 fuera capaz de entrar en la célula y superar la expresión en exceso de la proteína anti-apoptótica, podría ser posible restablecer el proceso de apoptosis. Esta estrategia puede tener la ventaja de que puede aliviar el problema de la resistencia a fármacos que normalmente es una consecuencia de la desregulación de la apoptosis (supervivencia anormal).

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

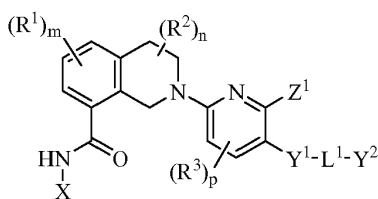
Los autores de la presente invención han desarrollado una clase de miméticos de proteína solo BH3 de molécula pequeña, es decir, ABT-737 y ABT-263, que se unen fuertemente a un subconjunto de proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas incluyendo Bcl-2, Bcl-w y Bcl-xL, pero sólo débilmente a Mcl-1 y A1, y exhiben citotoxicidad basada en el mecanismo. Estos compuestos fueron sometidos a ensayo en estudios en animales y demostraron actividad citotóxica en ciertos modelos de xenoinjerto como agentes individuales, así como una mejora de los efectos de una serie de agentes quimioterapéuticos en otros modelos de xenoinjerto cuando se utilizaron combinados. Véanse, Tse, C. et al. *Cancer Res* (2008) 68, 3421-3428; y van Delft, M. F. et al. *Cancer Cell* (2006) 10, 389-399. Estos estudios *in vivo* sugieren la utilidad potencial de los inhibidores de proteínas de la familia Bcl-2 anti-apoptóticas para el tratamiento de enfermedades que implican una ruta apoptótica desregulada.

Los niveles de expresión naturales de los miembros de proteínas de la familia Bcl-2 anti-apoptóticas varían en los diferentes tipos de células. Por ejemplo, en las plaquetas jóvenes, la proteína Bcl-xL es expresada sumamente y juega un papel importante en la regulación de la muerte celular (tiempo de vida) de las plaquetas. También, en ciertos tipos de células de cáncer, la supervivencia de las células cancerosas se atribuye a la desregulación de la vía apoptótica provocada por la expresión en exceso de uno o más miembros de la familia Bcl-2 de proteínas anti-apoptóticas. En vista del importante papel de la familia de proteínas Bcl-2 en la regulación de la apoptosis en células tanto cancerosas como normales (es decir, células no cancerosas), y la variabilidad de tipo inter-células reconocida de expresión de proteínas de la familia Bcl-2, es ventajoso disponer de un inhibidor de molécula pequeña que se dirija selectivamente a y preferiblemente se una a un tipo o un subconjunto de proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas, por ejemplo, a un miembro de la familia Bcl-2 anti-apoptótica que se expresa en exceso en un cierto tipo de cáncer. Tal compuesto selectivo también puede conferir ciertas ventajas en el entorno clínico, proporcionando, por ejemplo, la flexibilidad de seleccionar un régimen de dosificación, un efecto tóxico sobre la diana reducido en las células normales, entre otros (p. ej., se ha observado linfopenia en ratones con deficiencia de Bcl-2). Véase, Nakayama, K. et al. *PNAS* (1994) 91, 3700-3704.

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

60 Compendio de la invención

Una realización de esta invención, por lo tanto, se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores de proteínas Bcl-xL anti-apoptóticas, teniendo los compuestos la Fórmula (I)



Fórmula (I)

en donde

5 X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo;

Y¹ es pirrolilo, pirazolilo, triazolilo o piridinilo; en donde Y¹ está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁵, CN, F, Cl, Br e I;

10 L¹ se selecciona del grupo que consiste en (CR⁶R⁷)_q, (CR⁶R⁷)_s-O-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-S-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-S(O)₂-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-NR^{6A}C(O)-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-C(O)NR^{6A}-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-NR^{6A}-(CR⁶R⁷)_r, y (CR⁶R⁷)_s-S(O)₂NR^{6A}-(CR⁶R⁷)_r;

Y² es cicloalquilo C₈₋₁₄, o heterocicloalquilo C_{8-C14},

en donde Y² está sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁸, OR⁸, SO₂R⁸, CO(O)R⁸, OH, F, Cl, Br e I;

15 Z¹ se selecciona del grupo que consiste en -COOH, 1H-tetrazol-5-ilo y -CONHSO₂R^k;

R¹ está ausente;

R², en cada caso, es independientemente deuterio, o alquilo C_{1-C6},

R³ está ausente;

R⁵, en cada caso, es independientemente alquilo C_{1-C6};

20 R^{6A} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-C6}; R⁶ y R⁷, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno;

R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-C6}, cicloalquilo y heterocicloalquilo; en donde el R⁸ alquilo C_{1-C6} está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en R¹⁶, OR¹⁶, SO₂R¹⁶ y NHR¹⁶;

25 R^k, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-C6}, heterocicloalquilo C_{3-C7}, cicloalquilo C_{3-C7} y haloalquilo C_{1-C6};

R¹⁶, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-C4}, fenilo, y heterocicloalquilo; en donde el R¹⁶ alquilo C_{1-C4} está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en OCH₃, OCH₂CH₂OCH₃, y OCH₂CH₂NHCH₃; q es 1 o 2;

s es 0 o 1;

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

m es 0;

n es 0, 1, o 2; y

p es 0.

35 En otra realización de Fórmula (I), Y¹ es pirrolilo, pirazolilo, o triazolilo.

En otra realización de Fórmula (I), Y¹ es piridinilo.

40 En otra realización de Fórmula (I), Y¹ es piridinilo; L¹ es (CR⁶R⁷)_q; y Y² se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{8-C14}, y heterocicloalquilo C_{8-C14}; en donde R⁶ y R⁷, en cada caso, son hidrógeno; y q es 1 o 2. En otra realización de Fórmula (I), Y¹ es pirrolilo, pirazolilo, o triazolilo; L¹ es (CR⁶R⁷)_q; y Y² se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{8-C14}, y heterocicloalquilo C_{8-C14}; en donde R⁶ y R⁷, en cada caso, son hidrógeno; y q es 1 o 2.

45 En otra realización de Fórmula (I), Y¹ es pirrolilo, pirazolilo, o triazolilo; L¹ se selecciona del grupo que consiste en (CR⁶R⁷)_s-S(O)₂-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-C(O)NR^{6A}-(CR⁶R⁷)_r, y (CR⁶R⁷)_s-S(O)₂NR^{6A}-(CR⁶R⁷)_r; Y² se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{8-C14} y heterocicloalquilo C_{8-C14}; s es 0; r es 0 o 1; R^{6A} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo C_{1-C6}; y R⁶ y R⁷, en cada caso, son hidrógeno.

50 En otra realización de Fórmula (I), Y¹ es piridinilo; L¹ se selecciona del grupo que consiste en (CR⁶R⁷)_s-O-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-S-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-S(O)₂-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-NR^{6A}C(O)-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-C(O)NR^{6A}-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-NR^{6A}-(CR⁶R⁷)_r, y (CR⁶R⁷)_s-S(O)₂NR^{6A}-(CR⁶R⁷)_r; Y² se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{8-C14}, y heterocicloalquilo C_{8-C14}; s es 0; r es 0 o 1; R^{6A} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo C_{1-C6}; y R⁶ y R⁷, en cada caso, son hidrógeno.

55 Otra realización más se refiere a un compuesto que tiene la Fórmula (I) y compuestos similares en donde Y¹ es fenilo, seleccionado del grupo que consiste en ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-

2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietil)ciclooctil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-ciano-3-[tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilamino]fenil}piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-ciano-3-[tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilsulfanil]fenil}piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-[[tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilcarbonil]amino]fenil)piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-[tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilsulfamoil]fenil)piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[[tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilcarbonil]amino]fenil}piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-metil-3-[tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilcarbamoil]fenil}piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[[tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil]amino]fenil}piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[2-(2-metoxietil)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-1-[[3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-2-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-ciano-3-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilsulfonil)fenil]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2'-[ciclooctil(metil)amino]-3'-metil-3,4'-bipiridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-((3-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[[tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-il]carbamoil]fenil}piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-((1-[2-(metilsulfonil)etoxi]ciclooctil]metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 3-[5-metil-1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-(1,3)tiazol[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-metil-3-{metil(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilcarbonil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[[tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-il]sulfamoil]fenil}piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilsulfonil)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-ciano-2-metil-1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-ciano-2-metil-1-[[3-metil-2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilsulfanil)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico; ácido 2-[6-[[metilsulfonil]carbamoil]-5-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il]-N-[[1,3]tiazol[5,4-b]piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida; 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilamino)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-(1,3)tiazol[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-((5-metoxiespiro[2,5]oct-5-il)metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi}tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-[[3-(metilsulfonil)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-((3,5-dimetil-7-[2-(metilamino)etoxi]tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-[[3-(2-[2-(2-(metilamino)etoxi]etoxi)etoxi]tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-((8-((benciloxi)carbonil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-6'-oxo-1'-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1',6'-dihidro-3,3'-bipiridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-((3,5-dimetil-7-(2-[2-(2-(metilamino)etoxi]etoxi)etoxi]tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; y sales terapéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización se refiere a una composición para el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de la médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, tumores malignos linfoides con origen en

células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo, comprendiendo dicha composición un excipiente y una cantidad terapéuticamente cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

5 Otra realización se refiere a un método de tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, tumores malignos linfoides con origen en células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no
10 pequeñas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dicho método la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

15 Otra realización se refiere a un método de tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, tumores malignos linfoides con origen en células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no
20 pequeñas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dicho método la administración a el paciente cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

Descripción detallada de la invención

25 **Abreviaturas y Definiciones**

A menos que se defina lo contrario en la presente memoria, los términos científicos y técnicos utilizados en relación con la presente invención tendrán los significados entendidos comúnmente por los expertos normales en la técnica. El significado y el alcance de los términos deben ser claros, sin embargo, en el caso de ambigüedad latente, las
30 definiciones proporcionadas en la presente memoria tienen prioridad sobre cualquier diccionario o definición extrínseca. En esta solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término "que incluye", así como otras formas, tales como "incluye" e "incluido", no es limitante. Con referencia a la utilización de las palabras "comprenden" o "comprende" o "que comprende" en esta solicitud de patente (incluyendo las reivindicaciones), los Solicitantes tienen en cuenta que a menos que el contexto requiera lo contrario, esas
35 palabras se usan sobre la base y la clara comprensión de que se han de interpretar inclusivamente, en lugar de exclusivamente, y que los Solicitantes pretenden que cada una de esas palabras sea interpretada de ese modo en la interpretación de esta solicitud de patente, incluyendo las reivindicaciones siguientes. Para una variable que aparece más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto de la invención o cualquier otra fórmula en la presente memoria, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Las
40 combinaciones de sustituyentes son permisibles sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que pueden ser aislados en un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción.

Se pretende que se entienda que las valencias adecuadas se mantienen para todas las combinaciones de la presente memoria, que los restos monovalentes que tienen más de un átomo se unen a través de sus extremos de la izquierda, y que los radicales divalentes se dibujan de izquierda a derecha.

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

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

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

El término "alquinilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más enlaces triples y típicamente de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono; o en otra realización, de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono; en otra realización, de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono; y en otra realización, de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen etinilo, 2-propinilo, 3-propinilo, 2-butinilo y 3-butinilo y similares.

El término "carbociclilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbilo cíclico saturado (es decir, "cicloalquilo"), cíclico parcialmente saturado (es decir, "cicloalquenilo"), o completamente insaturado (es decir, "arilo") que contiene de 3 a 14 átomos de carbono anulares ("átomos anulares" son los átomos unidos entre sí para formar el anillo o los anillos de un sustituyente cíclico). Un carbociclilo puede ser una estructura anular de un solo anillo (monocíclica) o policíclica.

Un carbociclilo puede ser una estructura de un solo anillo, que contiene típicamente de 3 a 8 átomos en el anillo, más típicamente de 3 a 6 átomos en el anillo, e incluso más típicamente de 5 a 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de tales carbocicilos de un solo anillo incluyen ciclopropilo (ciclopropanilo), ciclobutilo (ciclobutanilo), ciclopentilo (ciclopentanilo), ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo (ciclohexanilo), ciclohexenilo, ciclohexadienilo, ciclooctanilo, y fenilo. Un carbociclilo puede ser alternativamente policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). Los ejemplos de carbocicilos policíclicos incluyen carbocicilos de tipo puente, fusionados, y espirocíclicos. En un carbociclilo espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. Los ejemplos de carbocicilos espirocíclicos incluyen espiropentanilo, espiro[3,5]nonanilo, y espiro[2,5]octanilo. En un carbociclilo de tipo puente, los anillos comparten al menos dos átomos no adyacentes comunes. Los ejemplos de carbocicilos de tipo puente incluyen biciclo[2,2,1]heptanilo, biciclo[2,2,1]hept-2-enilo, y adamantilo (triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decanilo). En un sistema de carbociclilo de anillos fusionados, dos o más anillos pueden estar fusionados entre sí, de manera que dos anillos comparten un enlace común. Los ejemplos de carbocicilos de dos o tres anillos fusionados incluyen naftalenilo, tetrahidronaftalenilo (tetralinilo), indenilo, indanilo (dihidroindenilo), antraceno, fenantrenilo, y decalinilo.

El término "cicloalquilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbilo cíclico saturado que contiene de 3 a 14 átomos de carbono anulares. Un cicloalquilo puede ser un solo anillo de carbono, que normalmente contiene de 3 a 8 átomos de anillo de carbono y más típicamente de 3 a 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo de un solo anillo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, y ciclooctanilo. Un cicloalquilo puede ser, alternativamente, policíclico o contener más de un anillo. Los ejemplos de los cicloalquilos policíclicos incluyen carbocicilos de tipo puente, fusionados, y espirocíclicos. Los ejemplos de cicloalquilos de tipo puente incluyen adamantilo (triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decanilo), y biciclo[3,1,1]heptanilo.

El término "cicloalquilo C_x-C_y" significa un sistema anular de cicloalquilo que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, "cicloalquilo C₃-C₇" significa un sistema anular de cicloalquilo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono.

El término "cicloalquenilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbilo cíclico parcialmente saturado que contiene de 3 a 14 átomos de carbono anulares. Un cicloalquenilo puede ser un solo anillo de carbono, que normalmente contiene de 3 a 8 átomos de anillo de carbono y más típicamente de 4 a 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de los grupos cicloalquenilo de un solo anillo incluyen ciclopentenilo, y ciclohexenilo. Un cicloalquenilo puede ser alternativamente policíclico o contener más de un anillo. Los ejemplos de los cicloalquenos policíclicos incluyen carbocicilos de tipo puente, fusionados, y espirocíclicos. Los ejemplos de los cicloalquenos puente incluyen biciclo[2,2,1]hept-2-enilo.

El término "cicloalquenilo C_x-C_y" se refiere a un sistema anular de cicloalquenilo que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, "cicloalquenilo C₄-C₇" se refiere a un sistema anular de cicloalquenilo que contiene de 4 a 7 átomos de carbono.

El término "arilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un carbociclilo aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono anulares. Un arilo puede ser monocíclico o policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). En el caso de anillos aromáticos policíclicos, sólo se requiere un anillo del sistema policíclico para que sea insaturado, mientras que el anillo o los anillos restantes pueden ser saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los ejemplos de los arilos incluyen fenilo, naftalenilo, indenilo, indanilo, y tetrahidronaftilo.

El término "arileno" se refiere a un areno divalente.

El término "fenileno" significa un benceno divalente.

En algunos casos, el número de átomos de carbono en un sustituyente (p. ej., alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y arilo) se indica mediante el prefijo "C_x-C_y", en donde x es el número mínimo e y es el máximo de átomos de carbono. Así, por ejemplo, "alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ilustrando adicionalmente, "cicloalquilo C₃-C₈" significa un anillo de hidrocarbilo saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono anulares.

El término "alquilo C_x-C_y de cadena ramificada" significa un sustituyente hidrocarbilo saturado que contiene de x a y carbonos, en donde el anclaje se produce a través de un radical carbonado de dialquilo trivalente o de trialquilo tetravalente. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen isopentanilo (pentan-3-ilo), neopentanilo (2,2-dimetilpropan-2-ilo), heptan-4-ilo, y 2,6-dimetilheptan-4-ilo.

5 El término "alquilo C₃-C₁₁ de cadena ramificada" significa un sustituyente hidrocarbilo saturado que contiene de 3 a 11 átomos de carbono en donde la unión se produce a través de un radical carbonado de dialquilo trivalente o trialquilo tetravalente.

10 El término "hidrógeno" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un radical hidrógeno, y puede ser representado como -H.

El término "hidroxi" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -OH.

15 El término "carboxi" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -C(O)-OH.

El término "amino" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -NH₂.

20 El término "halógeno" o "halo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un radical flúor (que se puede representar como -F), radical cloro (que se puede representar como -Cl), radical bromo (que se puede representar como -Br), o radical yodo (que se puede representar como -I).

25 Si un sustituyente se describe como "sustituido", un radical que no es hidrógeno está en el lugar del radical hidrógeno en un carbono o nitrógeno del sustituyente. Así, por ejemplo, un sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en el que al menos un radical que no es hidrógeno está en el lugar de un radical hidrógeno en el sustituyente alquilo. Para ilustrar, monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un radical fluoro, y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos radicales flúor. Se debe reconocer que si hay más de una sustitución en un sustituyente, cada radical que no es hidrógeno puede ser idéntico o diferente (a no ser que se indique lo contrario).

30 Si un sustituyente se describe como "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede estar (1) no sustituido o (2) sustituido. Si se describe que un sustituyente está sustituido opcionalmente con hasta un número concreto de radicales que no son hidrógeno, ese sustituyente puede estar (1) no sustituido; o (2) sustituido con hasta ese número concreto de radicales que no son hidrógeno o con hasta el número máximo de posiciones sustituibles en el sustituyente, lo que sea menor. Así, por ejemplo, si se describe un sustituyente como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 radicales que no son hidrógeno, cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría sustituido opcionalmente sólo con hasta tantos radicales que no son hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heteroarilo. Para ilustrar, tetrazolilo (que tiene sólo una posición sustituible) estaría sustituido opcionalmente con hasta un radical que no es hidrógeno. Para ilustrar adicionalmente, si se describe que un nitrógeno amínico está sustituido opcionalmente con hasta 2 radicales que no son hidrógeno, un nitrógeno amínico primario estará sustituido opcionalmente con hasta 2 radicales que no son hidrógeno, mientras que un nitrógeno amínico secundario estará opcionalmente sustituido sólo con hasta 1 radical que no es hidrógeno.

Esta solicitud de patente se utilizan los términos "sustituyente" y "radicales" indistintamente.

45 El prefijo "halo" indica que el sustituyente al que está unido el prefijo está sustituido con uno o más radicales halógeno seleccionados independientemente. Por ejemplo, haloalquilo se refiere a un sustituyente alquilo en el que al menos un radical hidrógeno es remplazado por un radical halógeno. Los ejemplos de los grupos haloalquilo incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y 1,1,1-trifluoroetilo. Se debe reconocer que si un sustituyente está sustituido con más de un radical halógeno, esos radicales halógeno pueden ser idénticos o diferentes (a no ser que se indique lo contrario).

55 El prefijo "perhalo" indica que cada radical hidrógeno en el sustituyente al que está unido el prefijo es reemplazado por radicales halógeno seleccionados independientemente, es decir, cada radical hidrógeno en el sustituyente es reemplazado por un radical halógeno. Si todos los radicales halógeno son idénticos, el prefijo identificará normalmente el radical halógeno. Así, por ejemplo, el término "perfluoro" significa que cada radical hidrógeno en el sustituyente al que está unido el prefijo está sustituido con un radical flúor. Para ilustrar, el término "perfluoroalquilo" significa un sustituyente alquilo en el que un radical flúor está en el lugar de cada radical hidrógeno.

60 El término "carbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -C(O)-.

El término "aminocarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -C(O)-NH₂.

El término "oxo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa (=O).

El término "oxi" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente de éter, y puede ser representado como -O-.

El término "hidroxialquilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -alquil-OH.

El término "alquilamino" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -alquil-NH₂.

El término "alquiloxi" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente alquiléter, es decir, -O-alquilo. Los ejemplos de tal sustituyente incluyen metoxi (-O-CH₃), etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

El término "alquilcarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -C(O)-alquilo.

El término "aminoalquilcarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -C(O)-alquil-NH₂.

El término "alquiloxicarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -C(O)-O-alquilo.

El término "carbociclicarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -C(O)carbociclilo.

Del mismo modo, el término "heterociclicarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -C(O)-heterociclilo.

El término "carbocicliclilalquilcarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -C(O)-alquil-carbocicliclilo.

Del mismo modo, el término "heterocicliclilalquilcarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -C(O)-alquil-heterocicliclilo.

El término "carbociclicloxicarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -C(O)-O-carbocicliclilo.

El término "carbocicliclilalquiloxicarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -C(O)-O-alquil-carbocicliclilo.

Los términos "tio" o "tia" (solos o combinados con otro u otros términos) significan una sustitución por un radical azufre, es decir un sustituyente tiaéter significa un sustituyente éter en el que un átomo de azufre divalente está en el lugar del átomo de oxígeno del éter. Tal sustituyente puede ser representado como -S-. Por ejemplo, "alquil-tioalquilo" significa alquil-S-alquilo (alquil-sulfanil-alquilo).

El término "tiol" o "sulfhidrilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente sulfhidrilo, y puede ser representado como -SH.

El término "(tiocarbonilo)" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un carbonilo en el que el átomo de oxígeno ha sido sustituido por un azufre. Tal sustituyente puede ser representado como -C(S)-.

El término "sulfonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -S(O)₂-.

El término "aminosulfonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -S(O)₂-NH₂.

El término "sulfínilo" o "sulfóxido" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -S(O)-.

El término "heterocicliclilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa una estructura anular saturada (es decir, "heterocicloalquilo"), parcialmente saturada (es decir, "heterocicloalqueno"), o completamente insaturada (es decir, "heteroarilo") que contiene un total de 3 a 14 átomos en el anillo. Al menos uno de los átomos anulares es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno, o azufre), seleccionándose independientemente los átomos anulares restantes del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un heterocicliclilo puede ser una estructura anular de un solo anillo (monocíclica) o policíclica.

Un heterocicliclilo puede ser un anillo sencillo, que contiene típicamente de 3 a 7 átomos en el anillo, más típicamente de 3 a 6 átomos en el anillo, e incluso más típicamente de 5 a 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de heterocicliclilos de un solo anillo incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tiofenilo (tiofuranilo), dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo (furanilo), o 1,3,4-oxadiazolilo), oxatriazolilo (incluyendo 1,2,3,4-oxatriazolilo o 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (incluyendo 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, o 1,3,4-dioxazolilo),

1,4-dioxanilo, dioxotiomorfolinilo, oxatiazolilo, oxatiliolo, oxatiolanilo, piranilo, dihidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piridinilo (azinilo), piperidinilo, diazinilo (incluyendo piridazinilo (1,2-diazinilo), pirimidinilo (1,3-diazinilo), o pirazinilo (1,4-diazinilo)), piperazinilo, triazinilo (incluyendo 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo y 1,2,3-triazinilo), oxazinilo (incluyendo 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, o 1,4-oxazinilo), oxatiazinilo (incluyendo 1,2,3-oxatiazinilo, 1,2,4-oxatiazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, o 1,2,6-oxatiazinilo), oxadiazinilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazinilo, 1,2,4-oxadiazinilo, 1,4,2-oxadiazinilo, o 1,3,5-oxadiazinilo), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, diazepinilo, piridonilo (incluyendo pirid-2(1*H*)-onilo y pirid-4(1*H*)-onilo), furan-2(5*H*)-onilo, pirimidonilo (incluyendo piramid-2(1*H*)-onilo y piramid-4(3*H*)-onilo), oxazol-2(3*H*)-onilo, 1*H*-imidazol-2(3*H*)-onilo, piridazin-3(2*H*)-onilo, y 2 pirazin-(1*H*-onilo).

Un heterociclilo puede ser alternativamente policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). Los ejemplos de heterociclilos policíclicos incluyen heterociclilos de tipo puente, fusionados, y espirocíclicos. En un heterociclilo espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. En un heterociclilo de tipo puente, los anillos comparten al menos dos átomos no adyacentes comunes. Los ejemplos de heterociclilos de tipo puente incluyen 2-oxatriciclo[3,3,1,^{3,7}]decano. En un heterociclilo de anillo condensado, dos o más anillos pueden estar fusionados entre sí, de manera que dos anillos comparten un enlace común. Los ejemplos de heterociclilos de anillos fusionados que contienen dos o tres anillos incluyen imidazopirazinilo (incluyendo imidazo[1,2-a]pirazinilo), imidazopiridinilo (incluyendo imidazo[1,2-a]piridinilo), imidazopiridazinilo (incluyendo imidazo[1,2-b]piridazinilo), tiazolopiridinilo (incluyendo tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, y tiazolo[4,5-c]piridinilo), indolizino, piranopirrolilo, 4*H*-quinolizino, purinilo, naftiridinilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3,4-b]piridinilo, pirido[3,2-b]piridinilo, o pirido[4,3-b]piridinilo), y pteridinilo. Otros ejemplos de heterociclilos de anillos fusionados incluyen heterociclilos fusionados con benzo, tales como dihidrocromenilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolilo, isoindolilo (isobenzazolilo, pseudoisoindolilo), indolonilo (pseudoindolilo), isoindazolilo (benzpirazolilo), benzazino (incluyendo quinolinilo (1-benzazino) o isoquinolinilo (2-benzazino)), ftalazino, quinoxalino, quinazolino, benzodiazino (incluyendo cinolino (1,2-benzodiazino) o quinazolino (1,3-benzodiazino)), benzopirano (incluyendo cromanilo o isocromanilo), benzoxazino (incluyendo 1,3,2-benzoxazino, 1,4,2-benzoxazino, 2,3,1-benzoxazino, o 3,1,4-benzoxazino), benzo[d]tiazolilo, y benzisoxazino (incluyendo 1,2-benzisoxazino o 1,4-benzisoxazino).

El término "heterocicloalquilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un heterociclilo saturado.

El término "heterocicloalquilo C_x-C_y" significa un sistema anular de heterocicloalquilo que contiene de x a y átomos en el anillo. Por ejemplo, "heterocicloalquilo C₃-C₇" significa un sistema anular de heterocicloalquilo que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo.

El término "heterocicloalqueno" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un heterociclilo parcialmente saturado.

El término "heterocicloalqueno C_x-C_y" se refiere a un sistema anular de heterocicloalqueno que contiene de x a y átomos en el anillo. Por ejemplo, "heterocicloalqueno C₃-C₇" se refiere a un sistema anular de heterocicloalqueno que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo.

El término "heteroarilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un heterociclilo aromático que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo. Un heteroarilo puede ser un solo anillo o 2 o 3 anillos fusionados. Los ejemplos de heteroarilos incluyen sustituyentes anulares de 6 miembros tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo, y 1,3,5-, 1,2,4- o 1,2,3-triazinilo; sustituyentes anulares de 5 miembros tales como triazolilo, pirrolilo, imidazilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes de anillos fusionados de 6/5 miembros tales como imidazopirazinilo (incluyendo imidazo[1,2-a]pirazinilo) imidazopiridinilo (incluyendo imidazo[1,2-a]piridinilo), imidazopiridazinilo (incluyendo imidazo[1,2-b]piridazinilo), tiazolopiridinilo (incluyendo tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, y tiazolo[4,5-c]piridinilo), benzo[d]tiazolilo, benzotiofuranilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo, y antranililo; y anillos fusionados de 6/6 miembros tales como benzopirano, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolino, quinazolino, y benzoxazino. Los heteroarilos también pueden ser heterociclos que tienen colaboradores de resonancia aromáticos (electrones 4*N* + 2 *pi*) tales como piridonilo (incluyendo pirid-2(1*H*)-onilo y pirid-4(1*H*)-onilo), pirimidonilo (incluyendo piramid-2(1*H*)-onilo y la piramid-4(3*H*)-onilo), piridazin-3(2*H*)-onilo y 2 pirazin-(1*H*-onilo).

El término "heteroarilo C_x-C_y" significa un sistema anular de heteroarilo que contiene de x a y átomos en el anillo. Por ejemplo, "heteroarilo C₅-C₆" significa un sistema anular de heteroarilo que contiene de 5 a 6 átomos en el anillo.

El término "heteroarileno" significa un heteroareno divalente.

Un prefijo unido a un sustituyente de múltiples componentes sólo se aplica al primer componente. Para ilustrar, el término "alquilcicloalquilo" contiene dos componentes: alquilo y cicloalquilo. Por lo tanto, el prefijo C₁-C₆ en C₁-C₆-alquilcicloalquilo significa que el componente alquílico del alquilcicloalquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; el prefijo C₁-C₆ no describe el componente cicloalquílico. Para ilustrar adicionalmente, el prefijo "halo" en

haloalquioxialquilo indica que sólo el componente alquiloxi del sustituyente alquioxialquílico está sustituido con uno o más radicales halógeno. Si la sustitución con halógeno puede producirse alternativa o adicionalmente en el componente alquílico, el sustituyente se describiría en cambio como "alquioxialquilo sustituido con halógeno" en lugar de "haloalquioxialquilo". Y finalmente, si la sustitución con halógeno solamente se puede producir en el componente alquílico, el sustituyente se describiría en cambio como "alquioxihaloalquilo".

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

Los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a un método para prevenir la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes o excluir en un sujeto la adquisición de una enfermedad. Según se utiliza en la presente memoria, "prevenir", "previniendo" y "prevención" también incluyen retrasar la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes y reducir el riesgo de un sujeto de adquirir una enfermedad.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad del compuesto que está siendo administrado suficiente para prevenir el desarrollo de o aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se vaya a tratar.

El término "modular" se refiere a la capacidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función o actividad, de una quinasa. Se pretende que "modulación", según se utiliza en la presente memoria en sus diversas formas, abarque antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial de la actividad asociada con la quinasa. Los inhibidores de quinasas son compuestos que, p. ej., se unen a, bloquean parcial o totalmente la estimulación, disminuyen, previenen, retrasan la activación, inactivan, desensibilizar, o regulan a la baja la transducción de señales. Los activadores de quinasas son compuestos que, p. ej., se unen a, estimulan, aumentan, abren, activan, facilitan, potencian la activación, sensibilizan o regulan al alza la transducción de señales.

Se pretende que el término "composición", según se utiliza en la presente memoria abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Mediante "farmacéuticamente aceptable" se quiere significar que el portador, diluyente o excipiente deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

El "sujeto" definido en la presente memoria incluye animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no limitados a, primates (p. ej., seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

El término "grupo protector de NH", según se utiliza en la presente memoria, significa tricloroetoxicarbonilo, tribromoetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, para-nitrobencilcarbonilo, orto-bromobenciloxicarbonilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, fenilacetilo, formilo, acetilo, benzoilo, terc-amiloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibencil-oxicarbonilo, 4-(fenilazo)benciloxicarbonilo, 2-furfuril-oxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxi-carbonilo, isopropoxicarbonilo, ftaloilo, succinilo, alanilo, leucilo, 1-adamantiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, 2-nitrofenilitio, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, N,N-dimetilaminometileno, bencilideno, 2-hidroxibencilideno, 2-hidroxi-5-clorobencilideno, 2-hidroxi-1-naftilmetileno, 3-hidroxi-4-piridilmetileno, ciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclopentilideno, 2-acetilciclohexilideno, 3,3-dimetil-5-oxiciclo-hexilideno, difenilfosforil, dibencilfosforilo, 5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il-metilo, trimetilsililo, trietilsililo, y trifenilsililo.

El término "grupo protector de C(O)OH", según se utiliza en la presente memoria, significa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1,1-dimetilpropilo, n-butilo, terc-butilo, fenilo, naftilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, para-nitrobencilo, para-metoxibencilo, bis(para-metoxifenil)metilo, acetilmetilo, benzoilmetilo, para-nitrobenzoilmetilo, para-bromobenzoilmetilo, para-metanosulfonilbenzoilmetilo, 2-tetrahidropiranilo, 2-tetrahidrofuranilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, pivaloiloximetilo, ftalimidometilo, succinimidometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, metiltiommetilo, 2-metiltioetilo, feniltiommetilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo, y terc-butilmtoxifenilsililo. 1.

El término " grupo protector de OH o SH", según se utiliza en la presente memoria, significa benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-(fenilsulfonil)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, S-benciltiocarbonilo, 4-etoxi-1-naftiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo,

fenoxiacetilo, pivaloilo, benzoilo, metilo, terc-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, bencilo (fenilmetilo), para-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, metoximetilo, metiltiometilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloro-etoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 1-etoxietilo, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, trimetilsililo, trietilsililo, trisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo, y terc-butilmetoxifenilsililo.

Compuestos

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

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

Compuestos enriquecidos o marcados con isótopos

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

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

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

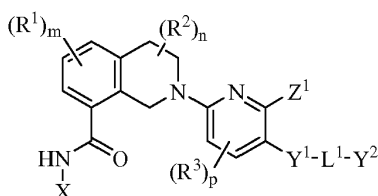
Además, los fármacos que contiene isótopos no radiactivos, tales como los fármacos deutерados denominados "fármacos pesados", se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades y afecciones relacionadas con la

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

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

Los grupos adecuados para X, Y¹, L¹, Y², Z¹, R¹, R², R³, m, n y p en los compuestos de Fórmula (I) se seleccionan independientemente. Las realizaciones descritas de la presente invención se pueden combinar. Tal combinación se contempla y se encuentra dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, se contempla que las realizaciones de cualquiera de X, Y¹, L¹, Y², Z¹, R¹, R², R³, m, n, y p se puedan combinar con las realizaciones definidas para cualquier otro de X, Y¹, L¹, Y², Z¹, R¹, R², R³, m, n, y p.

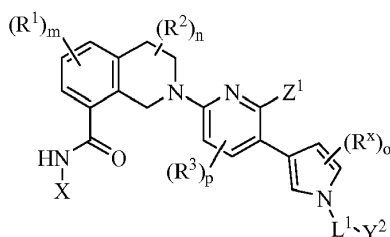
Una realización de esta invención, por lo tanto, se refiere a compuestos y sales terapéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores de proteínas Bcl-xL anti-apoptóticas, teniendo los compuestos la Fórmula (I)



Fórmula (I)

definida anteriormente.

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



Fórmula (II)

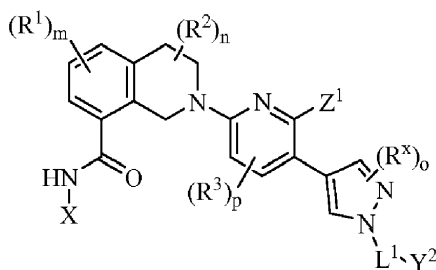
y sales terapéuticamente aceptables de los mismos, en donde X, L¹, Y², Z¹, R¹, R², R³, m, n, y p se han descrito en la presente memoria para la Fórmula (I); R^x se ha descrito en la presente memoria para los sustituyentes en Y¹, y o es 0, 1, o 2.

Una realización de esta invención se refiere a compuestos, y sales terapéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores de proteínas Bcl-xL anti-apoptóticas, teniendo los compuestos la Fórmula (II) definida anteriormente.

Otra realización se refiere a un compuesto que tiene la fórmula (II) seleccionado del grupo que consiste en ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-ciano-2-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-

1H-pirrol-3-il}piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-ciano-2-metil-1-[2-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)etil]-1H-pirrol-3-il}piridin-2-carboxílico; N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-[5-ciano-2-metil-1-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]-6-[(metilsulfonil)carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida; N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-[5-ciano-2-metil-1-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]-6-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-1-[3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil)-2-metil-1H-pirrol-3-il}piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-ciano-2-metil-1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirrol-3-il}piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-ciano-2-metil-1-[(3-metil-2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)metil]-1H-pirrol-3-il}piridin-2-carboxílico; y sales terapéuticamente aceptables del mismo.

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



Fórmula (III)

y sales terapéuticamente aceptables de los mismos, en donde X, L¹, Y², Z¹, R¹, R², R³, m, n, y p se han descrito en la presente memoria para la Fórmula (I); Rˣ se ha descrito en la presente memoria para los sustituyentes en Y¹, Y o es 0, 1, o 2.

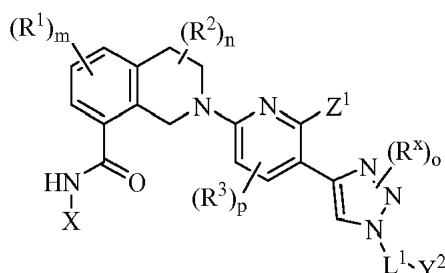
Una realización de esta invención se refiere a compuestos, y sales terapéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores de proteínas Bcl-xL anti-apoptóticas, teniendo los compuestos la Fórmula (III) definida anteriormente.

Otra realización se refiere a un compuesto que tiene la Fórmula (III) seleccionado del grupo que consiste en ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{3,5-dimetil-1-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(espiro[3.5]non-7-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[3,5-dimetiltricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[3-hidroxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[3-(2-metoxietoxi)tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[3-bromotriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[3-(propan-2-iloxi)tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[3-(morfolin-4-il)tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico; N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{6-[(metilsulfonil)carbamoil]-5-[5-metil-1-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida; N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{6-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-5-[5-metil-1-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida; N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-[5-metil-1-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida; 3-[5-metil-1-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-([1,3]tiazol-5,4-b)piridin-2-ilcarbamoil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({3-[2-(morfolin-4-il)etoxi]tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-ciano-1-

[tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]piridin-2-carboxílico; ácido 3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3,5-dimetiltríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[5-(1-[[3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[(metilsulfonil)carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-metoxi-5,7-dimetiltríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[5-(1-[[3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[(morfolin-4-ilsulfonil)carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida; N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[5-(1-[[3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[[trifluorometil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida; N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-5-(1-[[3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-cloro-1-[tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)(1,1-²H₂)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-(2-metoxietoxi)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietil)ciclooctil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-[[3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[2-(2-metoxietil)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-il]metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-((3-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-((1-[2-(metilsulfonil)etoxi]ciclooctil]metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 3-[5-metil-1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 2-[6-[(metilsulfonil)carbamoil]-5-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il]-N-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida; 6-[8-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-((5-metoxiespiro[2,5]oct-5-il)metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-[[2-(2-metoxietoxi)etoxi]tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-[[3-(metilsulfonil)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-((3,5-dimetil-7-[2-(metilamino)etoxi]tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-[[3-(2-[2-(2-(metilamino)etoxi]etoxiletoxi)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-((8-((benciloxi)carbonil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3,5-dimetil-7-(2-[2-(2-(metilamino)etoxi]etoxi)etoxi]tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; y sales terapéuticamente aceptables del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IV)

55



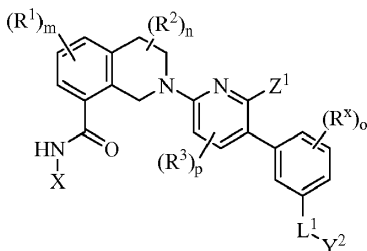
Fórmula IV

y sales terapéuticamente aceptables, de los mismos, en donde X, L¹, Y², Z¹, R¹, R², R³, m, n, y p se han descrito en la presente memoria para la Fórmula (I); R^x se ha descrito en la presente memoria para los sustituyentes en Y¹, y o es 0 o 1.

Una realización de esta invención se refiere a compuestos, y sales terapéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores de proteínas Bcl-xL anti-apoptóticas, teniendo los compuestos la fórmula (IV) definida anteriormente.

Otra realización se refiere a un compuesto que tiene la Fórmula (IV) seleccionado del grupo que consiste en ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-il-1,2,3-triazol-4]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-il-1,2,3-triazol-4]piridin-2-carboxílico; y sales terapéuticamente aceptables del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona algunos compuestos específicos de fórmula (V)



(V)

y sales terapéuticamente aceptables de los mismos, como las enumeradas a continuación.

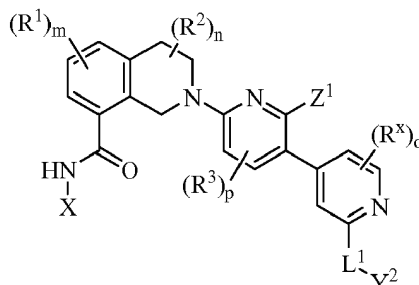
Una realización de esta invención se refiere a algunos compuestos específicos, y sales terapéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores de proteínas Bcl-xL anti-apoptóticas, enumerándose los compuestos a continuación.

Los compuestos específicos que tienen la fórmula (V) se seleccionan del grupo que consiste en ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-metil-4-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi]fenil}piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-metil-3-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi]fenil}piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{3-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi]fenil}piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-metil-3-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-iloxi]fenil}piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-ciano-3-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilamino]fenil}piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-ciano-3-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilsulfanil]fenil}piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-metil-3-[[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilcarbonil]amino]fenil}piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-metil-3-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilsulfamoil]fenil}piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-metil-3-{metil[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilcarbonil]amino}fenil}piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-metil-3-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilcarbamoil]fenil}piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil]amino}fenil}piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-ciano-3-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilsulfonil)fenil}piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-

il]carbamoil}fenil)piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-metil-3-[metil(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilcarbonil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-il]sulfamoil}fenil)piridin-2-carboxílico; y sales terapéuticamente aceptables de los mismos.

5

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (VI)



Fórmula (VI)

10 y sales terapéuticamente aceptables de los mismos, en donde X, L¹, Y², Z¹, R¹, R², R³, m, n, y p se han descrito en la presente memoria para la Fórmula (I); R^x se ha descrito en la presente memoria para los sustituyentes en Y¹, y o es 0, 1, o 2.

15 Una realización de esta invención se refiere a compuestos, y sales terapéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores de proteínas Bcl-xL anti-apoptóticas, teniendo los compuestos la fórmula (VI) definida anteriormente.

20 Otra realización se refiere a un compuesto que tiene la Fórmula (VI) seleccionado del grupo que consiste en ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2'-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2'-[ciclooctil(metil)amino]-3'-metil-3,4'-bipiridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilsulfonil)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilsulfanil)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilamino)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico; y sales terapéuticamente aceptable del mismo.

25 Composiciones farmacéuticas, terapias combinadas, métodos de tratamiento y administración

30 Otra realización comprende composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula (I) y un excipiente.

Otra realización más comprende métodos de tratamiento de cáncer en un mamífero que comprende administrar al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto que tiene la Fórmula (I).

35 Otra realización más comprende métodos de tratamiento de enfermedades autoinmunes en un mamífero que comprende administrar al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto que tiene la Fórmula (I).

40 Otra realización se refiere a composiciones para el tratamiento de enfermedades en la que expresan proteínas Bcl-xL anti-apoptóticas, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene la Fórmula (I).

45 Otra realización se refiere a métodos de tratamiento de la enfermedad en un paciente en el que se expresan proteínas Bcl-xL anti-apoptóticas, dichos métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula (I).

50 Otra realización se refiere a composiciones para el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, tumores malignos linfoides con origen en células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene Fórmula (I).

5 Otra realización se refiere a métodos de tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de la médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, tumores malignos linfoides con origen en células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula (I).

10 Otra realización se refiere a composiciones para el tratamiento de enfermedades en las que se expresan las proteínas Bcl-xL anti-apoptóticas, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto que tiene la Fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

15 Otra realización se refiere a métodos de tratamiento de la enfermedad en un paciente durante la cual se expresan proteínas Bcl-xL anti-apoptóticas, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

20 Otra realización se refiere a composiciones para el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, tumores malignos linfoides con origen en células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

30 Otra realización se refiere a métodos de tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de la médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, tumores malignos linfoides con origen en células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dichos métodos la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

40 Los metabolitos de los compuestos que tienen la Fórmula (I), producidos mediante los procesos metabólicos in vitro o in vivo, también pueden tener utilidad para el tratamiento de enfermedades asociadas con las proteínas Bcl-xL anti-apoptóticas.

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

45 Los compuestos que tienen la Fórmula (I) pueden existir como sales de adición de ácido, sales de adición de base o zwitteriones. Las sales de los compuestos se preparan durante el aislamiento o después de la purificación de los compuestos. Las sales de adición de ácido de los compuestos son los derivados de la reacción de los compuestos con un ácido. Por ejemplo, se contempla que las sales acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, lactobionato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacético, trifluoroacético, para-toluenosulfonato y undecanoato de los compuestos están abarcadas por esta invención. Las sales de adición de base de los compuestos son los derivados de la reacción de los compuestos con el hidróxido, carbonato o bicarbonato de cationes tales como litio, sodio, potasio, calcio, y magnesio.

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

Las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos que tienen la Fórmula (I) dependen del receptor del tratamiento, el trastorno que se vaya a tratar y la gravedad del mismo, la composición que contiene el compuesto, el tiempo de administración, la vía de administración, la duración del tratamiento, la potencia del compuesto, su velocidad de eliminación y de si se administra o no simultáneamente otro fármaco. La cantidad de un compuesto de

esta invención que tiene la Fórmula (I) que se utiliza para preparar una composición que se administra diariamente a un paciente en una sola dosis o en dosis divididas es de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 200 mg/kg de peso. Las composiciones de dosis individuales contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

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

15 Los excipientes para la preparación de las composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula (I) que se va a administrar por vía oral en forma de dosificación sólida incluyen, por ejemplo, agar, ácido alginico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, crospovidona, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite cacahuete, hidroxipropilmetilcelulosa, isopropanol, solución salina isotónica, hidróxido de magnesio, lactosa, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, 20 aceite de cacahuete, sales de fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa sódica, sales de fosfato de sodio, laurilsulfato de sodio, sorbitol sódico, aceite de soja, ácidos esteárico, fumarato de estearilo, sacarosa, tensioactivos, talco, tragacanto, alcohol tetrahidrofurfurílico, triglicéridos, agua, y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta invención que tiene la Fórmula (I) que se van a administrar 25 oftálmicamente o por vía oral en formas de dosificación líquidas incluyen, por ejemplo, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceite de germen, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta invención que tiene la Fórmula (I) que se van a administrar osmóticamente incluyen, por ejemplo, hidrocarburos 30 clorofluorados, etanol, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta invención que tiene la Fórmula (I) que se van a administrar por vía parenteral incluyen, por ejemplo, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, solución U.S.P o isotónica de cloruro sódico, agua y mezclas 35 de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta invención que tiene la Fórmula (I) que se van a administrar por vía rectal o vaginal incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, ceras y mezclas de los mismos.

40 Se espera que los compuestos que tienen la Fórmula (I) sean útiles cuando se utilicen con agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de la aurora quinasa, otros inhibidores de promotores de la apoptosis (por ejemplo, Bcl-xL, Bcl-w y Bf1-1), activadores de la vía del receptor de muerte, inhibidores de la quinasa Bcr-Abl, anticuerpos BiTE (Acoplador Bi-Específico para células T), productos conjugados de fármacos con anticuerpo, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de quinasas dependientes de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, DVD, inhibidores del receptor homólogo del oncogén de la leucemia viral (ErbB2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, agentes inmunológicos, inhibidores de inhibidores de proteínas de apoptosis (IAP), antibióticos intercalantes, inhibidores de quinasa, inhibidores de cinesina, inhibidores de JAK2, diana de mamífero de inhibidores de rapamicina, microARN, inhibidores de quinasas reguladas por señales 45 extracelulares activadas por mitógenos, proteínas de unión multivalentes, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de poli ADP (adenosina difosfato)-ribosa polimerasa (PARP), agentes quimioterapéuticos de platino, inhibidores de quinasa tipo polo (Plk), inhibidores de fosfoinosítido-3 quinasa (PI3K), inhibidores de proteosoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de tirosina quinasa del receptor, alcaloides vegetales retinoides/deltoides, ácidos ribonucleicos inhibidores pequeños (ARNip), inhibidores de topoisomerasa, 55 inhibidores de ubiquitina ligasa, y similares, y combinados con uno o más de estos agentes.

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

Los ARNip son moléculas que tienen bases de ARN endógenas o nucleótidos modificados químicamente. Las

modificaciones no suprimen la actividad celular, sino más bien confieren mayor estabilidad y/o aumento de potencia celular. Los ejemplos de las modificaciones químicas incluyen grupos fosforotioato, 2'-desoxinucleótidos, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietil-ribonucleótidos, combinaciones de los mismos y similares. El ARNip puede tener diferentes longitudes (p. ej., 10-200 pb) y estructuras (por ejemplo, horquillas, hebras dobles/sencillas, protuberancias, muescas/huecos, emparejamientos erróneos) y son procesados en las células para proporcionar silenciamiento génico activo. Un ARNip de doble hebra (ARNdh) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada hebra (extremos romos) o extremos asimétricos (salientes). El saliente de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la cadena efectora y/o antisentido, así como presente en los extremos 5' y/o 3' de una hebra dada. Por ejemplo, se ha mostrado que los ARNip dirigidos a Mcl-1 mejoran la actividad de ABT-263, (es decir, N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida) o ABT-737 (es decir, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida) en varias líneas de células tumorales (Tse et al, Cancer Research. **2008**, 68(9), 3421 y sus referencias).

Las proteínas de unión multivalentes son proteínas que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Las proteínas de unión multivalentes están diseñadas para tener tres o más sitios de unión a antígeno y generalmente no son anticuerpos de origen natural. El término "proteína de unión multiespecífica" significa una proteína de unión capaz de unirse dos o más dianas relacionadas o no relacionadas. Las proteínas de unión de dominio variable dual (DVD) son proteínas de unión tetravalentes o multivalentes que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Tales DVD pueden ser monoespecíficas (es decir, capaces de unirse a un antígeno) o multiespecíficas (es decir, capaces de unirse a dos o más antígenos). Las proteínas de unión DVD que comprenden dos polipéptidos DVD de cadena pesada y dos polipéptidos DVD de cadena ligera son referidas como Ig DVD. Cada mitad de una Ig DVD comprende un polipéptido DVD de cadena pesada, un polipéptido DVD de cadena ligera, y dos sitios de unión al antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera con un total de 6 CDR que participan en la unión al antígeno por sitio de unión a antígeno.

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

Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores de tirosina quinasa del receptor específica de endotelio (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor del factor de crecimiento insulínico-2 (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteína de matriz 2 (MMP-2), inhibidores de la metaloproteína de matriz 9 (MMP-9), inhibidores del receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina, inhibidores tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y similares.

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

Los antivirales incluyen ritonavir, hidroxicloroquina y similares.

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

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

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

Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, IMC-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199,

MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709 y similares.

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

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

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

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

20 Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB[®] (anticuerpo recombinante humano contra HSP-90), NCS-683664, PU24FC1, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.

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

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

30 Los activadores de la vía del receptor de muerte incluyen TRAIL, anticuerpos u otros agentes que se dirigen a receptores de TRAIL o de muerte (p. ej., DR4 y DR5), tales como Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y trastuzumab.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN[®] (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME[™] (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) y Chiron, (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR[®] (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib

(GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT[®] (sunitinib, SU-11248), trampa de VEGF, ZACTIMA[™] (vandetanib, ZD-6474), y similares.

5 Los antibióticos incluyen antibióticos intercalantes aclarrubicina, actinomomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE[®] (bleomicina), daunorrubicina, CAELYX[®] o MYOCET[®] (doxorubicina liposomal), elsamitrucina, epirubicina, glarubicina, ZAVEDOS[®] (idarrubicina), mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebecamicina, estimalamero, estreptoizocina, VALSTAR[®] (valrubicina), zinostatina y similares.

10 Los inhibidores de topoisomerasa incluyen aclarrubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecan, BN-80915, CAMPTOSAR[®] (hidrocloruro de irinotecán), camptotecina, CARDIOXANE[®] (dexrazoxina, diflomotecan, edotecarina, ELLENCE[®] o PHARMORUBICIN[®] (epirubicina), etopósido, exatecán, 10-hidroxycamptotecina, gimatecán, lurtotecano, mitoxantrona, oratecina, pirarubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecán y similares.

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

20 Las terapias hormonales incluyen ARIMIDEX[®] (anastrozol), AROMASIN[®] (exemestano), arzoxifeno, CASODEX[®] (bicalutamida), CETROTIDE[®] (cetorelix), degarelix, deslorelina, DESOPAN[®] (trilostano), dexametasona, DROGENIL[®] (flutamida), EVISTA[®] (raloxifeno), AFEMA[™] (fadrozol), FARESTON[®] (toremifeno), FASLODEX[®] (fulvestrant), FEMARA[®] (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL[®] (doxercalciferol), RENAGEL[®] (carbonato de sevelámero), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, MEGACE[®] (megesterol), MIFEPREX[®] (mifepristona),
25 NILANDRON[™] (nilutamida), NOLVADEX[®] (citrato de tamoxifeno), PLENAXIS[™] (abarelix), prednisona, PROPECIA[®] (finasterida), rilostane, SUPREFACT[®] (buserelina), TRELSTAR[®] (hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS[®] (implante de histrelina), VETORYL[®] (trilostano o modrastano), ZOLADEX[®] (fosrelina, goserelina) y similares.

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

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

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

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

40 Los Ejemplos de los agentes inmunológicos incluyen interferones y otros agentes que potencian la inmunidad. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE (interferón gamma-1b) o interferón gamma-n1, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE[®], (IFN-a), BAM-002 (glutión oxidado), BEROMUN[®] (tasonermina), BEXXAR[®] (tositumomab), CAMPATH[®] (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno de linfocito citotóxico 4), descarbazina, diftitox, epratuzumab, GRANOCYTE[®] (lenograstim), lentinano, interferón alfa leucocitario, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna contra el melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG[™] (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN[®] (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX[®] (oregovomab), pentumomab (Y-muHMFGL), PROVENGE[®] (sipuleucel-T), sargamostim, sizoflan, teceleukin, THERACYS[®] (Bacilo de Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN[®] (agente inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Sustancia Específica de Maruyama (SSM)),
50 WF-10 (tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN[®] (aldesleucina), ZADAXIN[®] (timalfasina), ZENAPAX[®] (daclizumab), Zevalin[®] (90Y-ibritumomab tiuxetano) y similares.

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

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

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

Los agentes antimetabólicos incluyen batabulina, eptilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-

metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE[®] (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881 (larotaxel), vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) y similares.

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

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

10 Adicionalmente, los compuestos que tienen la fórmula (I) se pueden combinar con otros agentes quimioterapéuticos tales como ABRAXANE[™] (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesilo transferasa), ADVEXIN[®] (vacuna de Ad5CMV-p53), ALTOCOR[®] o MEVACOR[®] (lovastatina), AMPLIGEN[®] (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN[®] (exisulind), AREDIA[®] (ácido pamidrólico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE[®] (tazaroteno), AVE-8062 (derivado combreastatina) BEC2 (mitumomab), caquectina o caquexina (factor de necrosis tumoral), canvaxina (vacuna), CEAVAC[®] (vacuna contra el cáncer), CELEUK[®] (celmoleuquina), CEPLENE[®] (dihidrocloruro de histamina), CERVARIX[®] (vacuna contra el virus del papiloma humano), CHOP[®] (C: CYTOXAN[®] (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN[®] (hidroxidoxorrubicina); O: Vincristina (ONCOVIN[®]); P: prednisona), CYPAT[™] (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB(389)EGF (dominios catalíticos y de translocación de la toxina de la difteria fusionados mediante un conector de His-Ala al factor de crecimiento epidérmico humano) o TransMID-107R[™] (toxinas diftéricas), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenon-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON[™] (lactato de escualamina), DIMERICINE[®] (loción liposomal T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecán), enzastaurina, EP0906 (epitilona B), GARDASIL[®] (vacuna recombinante tetravalente (tipos 6, 11, 16, 18) del virus del papiloma humano), GASTRIMMUNE[®], GENASENSE[®], GMK (vacuna conjugada de gangliósidos), GVAX[®] (vacuna contra el cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredequina besudotox), IL-13-exotoxina de pseudomonas, interferón α , interferón- γ , JUNOVAN[™] o MEPACT[™] (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT[®] (AE-941), NEUTREXIN[®] (glucuronato de trimetrexato), NIPENT[®] (pentostatina), ONCONASE[®] (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE[®] (tratamiento de vacuna contra el melanoma), ONCOVAX[®] (vacuna DE IL-2), ORATHECIN[™] (rubitecano), OSIDEM[®] (fármaco celular basado en anticuerpos), OVAREX[®] MAb (anticuerpo monoclonal murino), paclitaxel, PANDIMEX[™] (saponinas de agliconas de ginseng que comprenden 20(S)protopanaxadiol (APPD) y 20(S)protopanaxatriol (TPTa)), panitumumab, PANVAC[®]-VF (vacuna contra el cáncer en fase de investigación), pegaspargasa, interferón A PEG, fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVAB[®] (catumaxomab), REVLIMID[®] (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE[®] LA (lanreotida), SORIATANE[®] (acitretina), estaurosporina (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), TARGRETIN[®] (bexaroteno), TAXOPREXIN[®] (DHA-paclitaxel), TELCYTA[®] (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR[®] (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE[®] (STN-KLH), thymitaq (dihidrocloruro de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFERADE[™] (adenovector: portador de ADN que contiene el gen del factor α de necrosis tumoral), TRACLEER[®] o ZAVESCA[®] (bosentano), tretinoína (Retin-a), tetrandrina, TRISENOX[®] (trioxido de arsénico), VIRULIZIN[®], ucraina (derivado de alcaloides de la planta celidonia mayor), vitaxina (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN[®] (motexafin gadolinio), XINLAY[™] (atrasentano), XYOTAX[™] (paclitaxel poliglumex), YONDELIS[®] (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD[®] (dexrazoxano), ZOMETA[®] (ácido zoledrónico), zorrubicina y similares.

45 Datos

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

Síntesis de la sonda

55 Se utilizaron todos los reactivos tal como se obtienen del proveedor a menos que se especifique lo contrario. Los reactivos de síntesis de péptidos que incluyen diisopropiletilamina (DIEA), diclorometano (DCM), N-metilpirolidona (NMP), 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), N-hidroxibenzotriazol (HOBt) y piperidina se obtuvieron de Applied Biosystems, Inc. (ABI), Foster City, CA o American Bioanalytical, Natick, MA. Los cartuchos de aminoácidos de 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc) precargados (Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH) se obtuvieron de ABI o Anaspec, San José, CA. La resina de síntesis de péptidos (Fmoc-resina Rink-amida MBHA) y Fmoc-Lys (MTT)-OH se obtuvieron de Novabiochem, San Diego, CA. El isómero individual de 6-carboxifluoresceína succinimidil éster (6-FAM-NHS) se obtuvo de Anaspec. El ácido trifluoroacético (TFA) se obtuvo de Oakwood Products, West Columbia,

Carolina del Sur. El tioanisol, el fenol, el triisopropilsilano (TIS), el 3,6-dioxa-1,8-octanodiol (DODT) y el isopropanol se obtuvieron de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI. Los espectros de masas de desorción-ionización mediante láser asistida por matriz (MALDI-MS) se registraron en un Applied Biosystems Voyager DE-PRO MS). Los espectros de masas por electrospray (ESI-MS) se registraron en Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San Jose, CA) en el modo de iones positivos y negativos.

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

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

Eliminación de 4-metiltrilito (MTT) de la lisina

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

Marcaje de resina con 6-carboxifluoresceína-NHS (6-FAM-NHS)

La resina se trató con 2 equivalentes 6-FAM-NHS en DIEA al 1%/N,N-dimetilformamida y se agitó o se sacudió a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completado, la resina se drenó, se lavó tres veces con N,N-dimetilformamida, tres veces con (1 \times DCM y 1 \times metanol) y se secó para proporcionar una resina de color naranja que fue negativa mediante la prueba de ninhidrina.

Procedimiento general para la escisión y desprotección del péptido unido a resina

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

Procedimiento general para la purificación de péptidos

Los péptidos brutos se purificaron en un sistema de HPLC preparativa Gilson ejecutando un soporte lógico de análisis Unipoint® (Gilson, Inc., Middleton, WI) en una columna de compresión radial que contenía dos segmentos de 25 x 100 mm cargada con partículas Delta-Pak™ C18 15 μ m con tamaño de poro de 100 Å y eluída con uno de los métodos de gradiente indicados a continuación. Se purificaron de uno a dos mililitros de solución de péptido bruto (10 mg/ml en DMSO al 90%/agua) por inyección. Los picos que contenían el producto o los productos de cada ronda se agruparon y se liofilizaron. Todas las rondas preparativas se realizaron a 20 mL/min con eluyentes como tampón A: TFA al 0,1% en agua y tampón B: acetonitrilo.

Procedimiento general para HPLC analítica

La HPLC analítica se realizó en un sistema Hewlett-Packard de la serie 1200 con un detector de red de diodos y un detector de fluorescencia Hewlett-Packard 1046A ejecutando un soporte lógico HPLC 3D ChemStation versión A.03,04 (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA) en una columna YMC 4,6 x 250 mm cargada con partículas ODS-AQ de 5 μ m con un tamaño de poro 120 Å y eluída con uno de los métodos de gradiente indicados a continuación después del preequilibrado en las condiciones de partida durante 7 minutos. Los eluyentes fueron tampón A: TFA al 0,1% en agua y el tampón B: acetonitrilo. La velocidad de flujo para todos los gradientes fue de 1 ml/min. *F-Bak*: Péptido Sonda Acetil-(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)-(SEQ ID NO: 2)INR-NH₂

La resina Fmoc-Rink amida MBHA se extendió utilizando el procedimiento general de síntesis de péptidos para proporcionar el péptido protegido unido a la resina (1,020 g). El grupo Mtt se retiró, se marcó con 6-FAM-NHS y se escindió y se desprotegió como se ha descrito anteriormente en la presente memoria para proporcionar el producto bruto en forma de un sólido de color naranja (0,37 g). Este producto se purificó mediante RP-HPLC. Las fracciones en todo el pico principal se sometieron a ensayo mediante RP-HPLC analítica, y las fracciones puras se aislaron y se liofilizaron, proporcionando el pico principal el compuesto del título (0,0802 g) en forma de un sólido de color

amarillo; MALDI-MS $m/z = 2137,1 [(M+H)^+]$.

Síntesis Alternativa de la sonda peptídica F-Bak: Acetil-(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIGDK(6-FAM)-(SEQ ID NO: 2)INR-NH₂

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

Análisis de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo - (TR-FRET)

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

Los compuestos de ensayo se diluyeron seriadamente en DMSO partiendo de 50 μ M (2x concentración de partida; DMSO al 10%) y 10 μ l se transfirieron a una placa de 384 pocillos. A continuación, se añadieron a cada pocillo 10 μ l de una mezcla de proteína/sonda/anticuerpo a las concentraciones finales enumeradas en la Tabla 1.

Tabla 1

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

Las muestras se mezclaron a continuación en un agitador durante 1 minuto después se incubaron durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. Para cada placa de ensayo, se incluyeron una mezcla de sonda/anticuerpo y de proteína/anticuerpo/sonda como control negativo y positivo, respectivamente. Se midió la fluorescencia en el Envision (Perkin Elmer) utilizando un filtro de excitación de 340/35 nm y filtros de emisión de 520/525 (F-Bak) y 495/510 nm (anticuerpo anti-His marcado con Tb). Las constantes de disociación (K_i) Se determinaron utilizando la ecuación de Wang (Wang, Z.X. Una expresión matemática exacta para describir la unión competitiva de dos ligandos diferentes a una molécula de proteína. FEBS Lett. 1995360: 111-114). El análisis TR-FRET se puede realizar en presencia de concentraciones variables de suero humano (HS) o de suero bovino fetal (FBS). los resultados del análisis TR-FRET (K_i en nanomoles) para los compuestos representativos de Fórmula (I) indicados en la Tabla 2 se proporcionan a continuación en la Tabla 2.

Para la comparación, se llevó a cabo la medición de la competición de los compuestos de Fórmula (I) por otros sitios de unión de la proteína de la familia Bcl-2(p.ej., Bcl-2), utilizando el análisis de unión TR-FRET mediante la sustitución de GST-Bcl-xL en el análisis de TR-FRET por otra proteína marcada con GST, p. ej., GST-Bcl-2, de preparación propia.

En una realización, los compuestos de Fórmula (I) inhiben selectivamente la proteína de la familia Bcl-2, Bcl-xL, más que otras proteínas de la familia Bcl-2, tales como Bcl-2. Para la comparación, los datos (K_i en micromoles) a partir de la medición de la competición de ciertos compuestos de fórmula (I) (es decir, Ejemplos 3, 23, 45, 52 y 59 en la Tabla 3) con F-Bak por el sitio de unión de Bcl-2 utilizando el ensayo de unión de TR-FRET son 0,007, 0,016, 0,010, 0,104, y 0,007, respectivamente.

La eficacia de los compuestos de Fórmula (I) también se puede determinar en análisis de exterminio basados en células utilizando una variedad de líneas celulares y modelos tumorales de ratón. Por ejemplo, su actividad en la viabilidad celular se puede evaluar en un panel de líneas celulares tumorigénicas y no tumorigénicas cultivadas, así como en poblaciones de células de ratón o humanas primarias. En un conjunto ilustrativo de condiciones, células FL5.12 de ratón transfectadas con Bcl-xL se cultivaron en condiciones convencionales en RPMI con glutamina 2 mM, 1% de piruvato de sodio 100 mM, 2% de HEPES 1 M, 4 μ l/L de β -mercaptoetanol, 1% de penicilina-estreptomocina, 10% de FBS, y 10% de medio acondicionado WEHI-3B (para IL-3). Para analizar la actividad del

compuesto, las células se cambiaron a un medio de privación empobrecido en IL-3, que era idéntico al medio de crecimiento excepto por la ausencia de FBS y medio acondicionado WEHI-3B, durante 2 días. A continuación, las células se cambiaron a medio de análisis con 3% de FBS (RPMI con glutamina 2 mM, 1% de piruvato de sodio 100 mM, 2% de HEPES 1 M, 4 l/l de β -mercaptoetanol, 1% de penicilina-estreptomicina, 3% de FBS). Los compuestos se añadieron en diluciones en serie, y se cultivaron las células durante 24 horas. Los compuestos se añadieron en diluciones en serie, y se cultivaron las células durante 24 horas. La viabilidad celular se analizó utilizando el análisis CellTiter-Glo (Promega Corp., Madison, WI) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las determinaciones individuales fueron el resultado de los valores duplicados. Los resultados del análisis de viabilidad celular (CE_{50} en nanomoles) para los ejemplos representativos se proporcionan a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2. Datos in vitro

Ej.	Unión de Bcl-xL mediante TR-FRET Ki (nM)	FL5.12 Bcl-xL, -IL3, CE_{50} (nM)	Ej.	Unión de Bcl-xL mediante TR-FRET Ki (nM)	FL5.12 Bcl-xL, -IL3, CE_{50} (nM)
1	<0,1	39	43	0,2	9
2	<0,1	<1	44	<0,1	0,3
3	<0,1	<1	45	<0,1	0,9
4	0,5	918	46	<0,1	1
5	<0,1	2	47	0,2	54
6	<0,1	146	48	0,2	8
7	<0,1	37	49	<0,1	5
8	<0,1	147	50	9	>1000
9	0,2	3	51	0,3	164
10	<0,1	29	52	0,2	3
11	<0,1	11	53	<0,1	4
12	<0,1	24	54	2	>1000
13	<0,1	71	55	0,4	47
14	0,2	<1	56	<0,1	17
15	<0,1	110	57	<0,1	12
16	<0,1	<1	58	<0,1	0,3
17	<0,1	1	59	<0,1	0,3
18	<0,1	1	60	<0,1	55
19	0,1	3	61	<0,1	10
20	4	>1000	62	<0,1	0,8
21	0,6	343	63	<0,1	3
22	1	>1000	64	<0,1	26
23	<0,1	<1	65	<0,1	1
24	<0,1	<1	66	<0,1	26
25	0,8	>1000	67	<0,1	9
26	n.d.	243	68	<0,1	22
27	0,1	214	69	0,6	449
28	0,5	22	70	<0,1	72
29	<0,1	3	71	<0,1	1
30	<0,1	49	72	<0,1	0,2
31	<0,1	5	73	<0,1	n.d.

Ej.	Unión de Bcl-xL mediante TR-FRET Ki (nM)	FL5.12 Bcl-xL, -IL3, CE ₅₀ (nM)	Ej.	Unión de Bcl-xL mediante TR-FRET Ki (nM)	FL5.12 Bcl-xL, -IL3, CE ₅₀ (nM)
32	<0,1	1	74	<0,1	7
33	0,1	>1000	75	<0,1	3
34	0,4	150	76	<0,1	71
35	<0,1	1	77	<0,1	4
36	0,3	0,8	78	<0,1	3
37	<0,1	3	79	<0,1	0,9
38	<0,1	0,1	80	<0,1	1
39	12	0,6	81	<0,1	n.d.
40	0,1	47	82	<0,1	n.d.
41	<0,1	0,4	83	<0,1	n.d.
42	0,3	0,5	84	0,9	>1000
43	0,2	9	85	<0,1	111
44	<0,1	0,3			

n.d. = no hay datos disponibles

Análisis celular Molt-4

5 Se sembraron células de leucemia linfoblástica aguda humana Molt-4 (ATCC, Manassas, VA) a 50.000 células por pocillo en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos en un volumen total de 100 µl de medio de cultivo de tejido con un suplemento de suero humano al 10% (Invitrogen, Carlsbad, CA) y se trataron con una dilución en serie al triple de los compuestos de interés a partir de 5 µM a 0,020 µl. Cada concentración se sometió a ensayo por duplicado al menos 3 veces por separado. Se determinó el número de células viables después de 48 horas de tratamiento con el compuesto utilizando el análisis MTS de proliferación celular no radiactivo CellTiter 96® Aqueous de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (Promega Corp., Madison, WI). Los resultados de la viabilidad celular de Molt-4 (es decir CE₅₀ en micromoles) para ciertos compuestos de Fórmula (I), es decir, Ejemplos 1, 3, 10, 18, 23, 28, 45, 52, 10 59, 72 y Tabla 2, son 0,201, 0,006, 0,487, 0,024, 0,016, 0,526, 0,004, 0,029, 0,024, y 0,035, respectivamente.

Farmacocinética de dosis Individuales

15 La farmacocinética de dosis individuales de compuestos seleccionados se evaluó en ratas Sprague-Dawley (Charles River) después de una dosis oral de 5 mg/kg ($n = 3$) (10% de DMSO en PEG-400), administrado mediante sonda o mediante dosis de bolo IV de 5 mg/kg ($n = 3$) (10% de DMSO en PEG-400). El compuesto y el patrón interno se separaron uno de otro y se extrajeron simultáneamente los contaminantes en una columna de 5 µm Keystone Betasilo CN de 50 mm x 3 mm con una fase móvil de ácido trifluoroacético en acetonitrilo/0,1% (50:50, en volumen) a un caudal de 0,7 mL/min. El análisis se realizó en un analizador de masas biomolecular Sciex API3000 con una interfaz de nebulizador caliente. El compuesto y áreas de los picos del patrón interno se determinaron utilizando el soporte lógico Sciex MacQuan. Se calculó la concentración de fármaco en plasma de cada muestra mediante análisis de regresión lineal por mínimos cuadrados (no ponderados) de la razón del área del pico (patrón parental/interno) de los patrones de plasma enriquecidos con respecto a la concentración. Los datos de concentración en plasma fueron sometidos a ajuste de curva multiexponencial utilizando WinNonlin.3. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo se calculó utilizando la regla trapezoidal lineal para los perfiles de concentración plasmática-tiempo.

30 En farmacología, la biodisponibilidad (BA) es una subcategoría de absorción y se utiliza para describir la fracción de una dosis administrada de fármaco no modificado que llega a la circulación general, una de las principales propiedades farmacocinéticas de los fármacos. Por definición, cuando se administra un medicamento por vía intravenosa, su biodisponibilidad es de 100% (Griffin, J. P. The Textbook of Pharmaceutical Medicine (sexta Ed.) Nueva Jersey: BMJ Books). Sin embargo, cuando un medicamento se administra a través de otras vías (por ejemplo, por vía oral), su biodisponibilidad disminuye generalmente (debido al metabolismo de absorción y de primer paso incompleto) y puede variar de paciente a paciente. La biodisponibilidad es una de las herramientas esenciales en la farmacocinética, puesto que la biodisponibilidad debe ser considerada en el cálculo de las dosis para las rutas de administración no intravenosas. Una forma de calcular la biodisponibilidad de un fármaco o agente es dividiendo la

concentración de plasma después de una dosis oral por la concentración después de una dosis intravenosa. La biodisponibilidad oral (según se representa mediante % F) en ratas Sprague-Dawley para los compuestos representativos de la invención se proporciona a continuación en la Tabla 3.

5 En el ámbito del descubrimiento de fármacos, en general se acepta que la "regla de 5" de Lipinski pronostica que es probable la escasa absorción oral o la escasa penetración de un fármaco cuando se satisfacen dos o más de las siguientes mediciones: i) hay más de 5 donadores de enlaces de hidrógeno, ii) el peso molecular es mayor de 500, iii) hay más de 10 aceptores de enlaces de hidrógeno (expresado como la suma de átomos de nitrógeno y oxígeno), o iv) el Log P (cLogP) calculado es mayor de 5 (Lipinski et al. Adv. Drug. Del. Rdo. 2001, 3-26). De hecho, la
10 combinación de alto peso molecular (>500) y alto cLogP (> 5) es el mejor predictor de mala absorción o penetración. Los compuestos de la invención generalmente sobrepasan los rangos recomendados pertenecientes al peso molecular (> 500) y cLogP (> 5). Es notable, por lo tanto, que los compuestos de Fórmula (I) tienen una biodisponibilidad oral aceptable en ratas (como se define por % F > 10, véase Martin J. Med. Chem. 2005, 48, 3164.), como se ilustra en la Tabla 3.

15

Tabla 3. Datos de PK, Dosis p.o. en Rata

Ejemplo	Peso molecular g/mol	cLogP	F (%), dosis
3	658,8	9,0	13,5 mpk
7	674,8	6,4	21,5 mpk
13	646,8	5,9	10,5 mpk
16	688,8	6,6	20,5 mpk
17	735,9	8,3	13,5 mpk
18	762,0	8,7	31,5 mpk
21	684,9	10,9	37,5 mpk
23	682,3	9,5	17,5 mpk
24	659,8	8,4	29,5 mpk
42	679,2	9,5	15,1 mpk
43	672,9	9,8	20,1 mpk
45	732,9	6,7	45,1 mpk
46	692,9	8,5	58,1 mpk
49	641,8	8,3	15,1 mpk
57	659,8	8,8	21,1 mpk
58	712,9	7,3	14,1 mpk
59	680,8	6,4	31,1 mpk

Los datos de la Tabla 2 y los datos de Molt-4 citados muestran la utilidad de los compuestos de la invención para inhibir funcionalmente la proteína anti-apoptótica Bcl-xL en un contexto celular. La capacidad de los compuestos para destruir células FL5.12 que expresan en exceso Bcl-xL o líneas celulares de tumores humanos que son dependientes de Bcl-xL, tales como células Molt-4 Bcl-xL o es una medida directa de la capacidad del compuesto para inhibir la función de la proteína Bcl-xL anti-apoptótica. Los compuestos de la invención son muy eficaces para destruir células FL5.12 que expresan en exceso Bcl-xL o líneas celulares tumorales humanas que son dependientes de Bcl-xL, tales como células Molt-4, como se demuestra por los bajos valores de CE₅₀. Además, como se
25 demuestra en la Tabla 3, los compuestos de la invención tienen buena biodisponibilidad oral en estudios preclínicos con roedores, y por lo tanto pueden encontrar utilidad como agentes terapéuticos dosificados por vía oral en un entorno clínico.

La expresión en exceso de proteínas Bcl-xL se correlaciona con la resistencia a la quimioterapia, el resultado clínico, la progresión de la enfermedad, el pronóstico global o una combinación de los mismos en diversos tipos de cáncer y trastornos del sistema inmunitario. Los cánceres incluyen, pero no se limitan a, los tipos hematológicos y de tumores sólidos tales como neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia de células T aguda, carcinoma de células basales, carcinoma del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama (incluyendo cáncer de mama positivo para receptores de estrógeno), carcinoma
35

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

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

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

criptogénica, alveolitis fibrosante criptogénica, sepsis con cultivo negativo, fibrosis quística, trastornos asociados a la
 terapia con citoquinas, enfermedad de Crohn, demencia pugilística, enfermedades desmielinizantes, fiebre
 hemorrágica del dengue, dermatitis, dermatitis esclerodermia, enfermedades dermatológicas,
 5 dermatomiositis/polimiositis asociadas a enfermedad pulmonar, diabetes, enfermedad arteriosclerótica diabética,
 diabetes mellitus, enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía dilatada
 congestiva, lupus eritematoso discoide, trastornos de los ganglios basales, coagulación intravascular diseminada,
 síndrome de Down en la mediana edad, enfermedad intersticial pulmonar inducida por fármacos, hepatitis inducida
 por fármacos, trastornos del movimiento inducidos por fármacos inducidos por fármacos que bloquean la dopamina
 10 del SNC, receptores, sensibilidad a fármacos, eczema, encefalomiелitis, endocarditis, endocrinopatía, sinovitis
 enteropática, epiglotitis, infección por el virus de Epstein-Barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y
 cerebelosos, linfocitosis hematofagocítica familiar, rechazo de implante de timo fetal, ataxia de Friedreich,
 trastornos arteriales periféricos funcionales, infertilidad femenina, fibrosis, fibrosis pulmonar, sepsis por hongos,
 gangrena gaseosa, úlcera gástrica, arteritis de células gigantes, nefritis glomerular, glomerulonefritis, síndrome de
 15 Goodpasture, bocio hipotiroidismo autoinmune (enfermedad de Hashimoto), artritis gotosa, rechazo de injerto de
 cualquier órgano o tejido, enfermedad de injerto contra anfitrión, sepsis gram negativa, sepsis gram positiva,
 granulomas debidos a microorganismos intracelulares, infección por estreptococos del grupo B (GBS), enfermedad
 de Graves, enfermedad pulmonar asociada a hemosiderosis, leucemia de células pilosas, leucemia de células
 20 pilosas, enfermedad de Hallerorden-Spatz, tiroiditis de Hashimoto, fiebre del heno, el rechazo del trasplante de
 corazón, hemocromatosis, neoplasias hematopoyéticas (leucemia y linfoma), anemia hemolítica, síndrome
 hemolítico urémico/púrpura trombocitopénica trombolítica, hemorragia, púrpura de Henoch-Schoenlein, hepatitis A,
 hepatitis B, hepatitis C, infección por VIH/neuropatía por VIH, enfermedad de Hodgkin, hipoparatiroidismo, corea de
 Huntington, trastornos del movimiento hiperkinéticos, reacciones de hipersensibilidad, neumonitis por
 hipersensibilidad, hipertiroidismo, trastornos del movimiento hipocinéticos, evaluación del eje hipotálamo-hipofisario-
 25 suprarrenal, enfermedad de Addison idiopática, leucopenia idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, trombocitopenia
 idiopática, enfermedad hepática idiosincrásica, atrofia muscular espinal infantil, enfermedades infecciosas,
 inflamación de la aorta, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus dependiente de insulina, neumonitis
 intersticial, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, lesión por isquemia-reperusión, accidente cerebrovascular isquémico,
 anemia juvenil perniciosa, artritis reumatoide juvenil, atrofia muscular espinal juvenil, sarcoma de Kaposi,
 enfermedad de Kawasaki, rechazo de trasplante de riñón, legionella, leishmaniasis, lepra, lesiones del sistema
 30 corticoespinal, enfermedad IgA lineal, lipidema, rechazo de trasplante de hígado, enfermedad de Lyme, linfedema,
 enfermedad pulmonar infiltrativa linfocítica, malaria, infertilidad masculina idiopática o NOS, histiocitosis maligna,
 melanoma maligno, meningitis, meningococemia, vasculitis microscópica de los riñones, dolor de cabeza por
 migraña, trastorno multisistémico mitocondrial, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad pulmonar
 asociada a enfermedad del tejido conectivo mixta, gammapatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneraciones de
 35 sistemas múltiples (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager y Machado-Joseph), encefalitis miálgica/Enfermedad de
 Royal Free, miastenia gravis, vasculitis microscópica de los riñones, Mycobacterium avium intracellulare,
 Mycobacterium tuberculosis, síndrome mielodisplásico, infarto de miocardio, trastornos isquémicos del miocardio,
 carcinoma nasofaríngeo, enfermedad pulmonar crónica neonatal, nefritis, nefrosis, síndrome nefrótico,
 enfermedades neurodegenerativas, atrofia muscular neurogénica I, fiebre neutropénica, esteatohepatitis no
 40 alcohólica, oclusión de la aorta abdominal y sus ramas, trastornos arteriales oclusivos, rechazo de trasplantes de
 órganos, orquitis/epididimitis, procedimientos de orquitis/reversión de vasectomía, organomegalia, artrosis,
 osteoporosis, insuficiencia ovárica, rechazo de trasplante de páncreas, enfermedades parasitarias, rechazo de
 trasplante de paratiroides, enfermedad de Parkinson, enfermedad inflamatoria pélvica, pénfigo vulgar, pénfigo
 foliáceo, pénfigoide, rinitis perenne, enfermedad pericárdica, enfermedad ateriosclerótica periférica, trastornos
 45 vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, uveítis facogénica, neumonía por Pneumocystis carinii,
 neumonía, síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y síndrome
 de cambios en la piel), síndrome post perfusión, síndrome post-bomba, síndrome post-cardiotomía IM, enfermedad
 pulmonar intersticial postinfecciosa, insuficiencia ovárica prematura, cirrosis biliar primaria, hepatitis esclerosante
 primaria, mixedema primario, hipertensión pulmonar primaria, colangitis esclerosante primaria, vasculitis primaria,
 50 Parálisis supranuclear progresiva, psoriasis, psoriasis de tipo 1, psoriasis de tipo 2, artropatía psoriásica,
 hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conectivo, manifestación pulmonar de poliarteritis nodosa,
 enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria, fibrosis por radiación, terapia de radiación, fenómeno y
 enfermedad de Raynaud, enfermedad de Raynoud, enfermedad de Refsum, taquicardia regular de QRS estrecho,
 enfermedad de Reiter, enfermedad renal por NOS, hipertensión renovascular, lesión por reperusión, cardiomiopatía
 55 restrictiva, enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, sarcoidosis,
 síndrome de Schmidt, esclerodermia, corea senil, demencia senil de tipo de cuerpo Lewy, síndrome de sepsis,
 choque séptico, artropatías seronegativas, choque, anemia de células falciformes, enfermedad pulmonar asociada a
 enfermedad de Sjögren, síndrome de Sjorgren, rechazo de aloinjertos de piel, síndrome de cambios en la piel,
 rechazo de trasplante de intestino delgado, autoinmunidad del esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos),
 60 ataxia espinal, degeneraciones espinocerebelosas, espondiloartropatía, espondiloartropatía, deficiencia poliglandular
 esporádica de tipo I, deficiencia poliglandular esporádica tipo II, enfermedad de Still, miositis estreptocócica, ictus,
 lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, oftalmía simpática, síncope, sífilis del
 sistema cardiovascular, anafilaxia sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide
 sistémica de inicio juvenil, lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar asociada lupus eritematoso sistémico,

esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica, LLA de células T o FAB, enfermedad/arteritis de Takayasu, Telangiectasia, enfermedades mediadas por Tipo Th2 y Tipo Th1, tromboangitis obliterante, trombocitopenia, tiroiditis, toxicidad, síndrome de choque tóxico, trasplantes, trauma/hemorragia, hepatitis autoinmune de tipo 2 (hepatitis por anticuerpo anti-LKM), resistencia a la insulina de tipo B con acantosis nigricans, reacciones de hipersensibilidad de tipo III, hipersensibilidad de tipo IV, artropatía asociada a colitis ulcerosa, colitis ulcerosa, angina inestable, uremia, sepsis urinaria, urticaria, uveítis, enfermedades valvulares del corazón, venas varicosas, vasculitis, enfermedad pulmonar vasculítica difusa, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, enfermedad hepática aguda con vitiligo, infecciones víricas y fúngicas, encefalitis viral/meningitis aséptica, síndrome hemafagocítico asociado a cirrus, granulomatosis de Wegener, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xenoinjerto de cualquier órgano o tejido, artropatía asociada a yersinia y salmonella y similares.

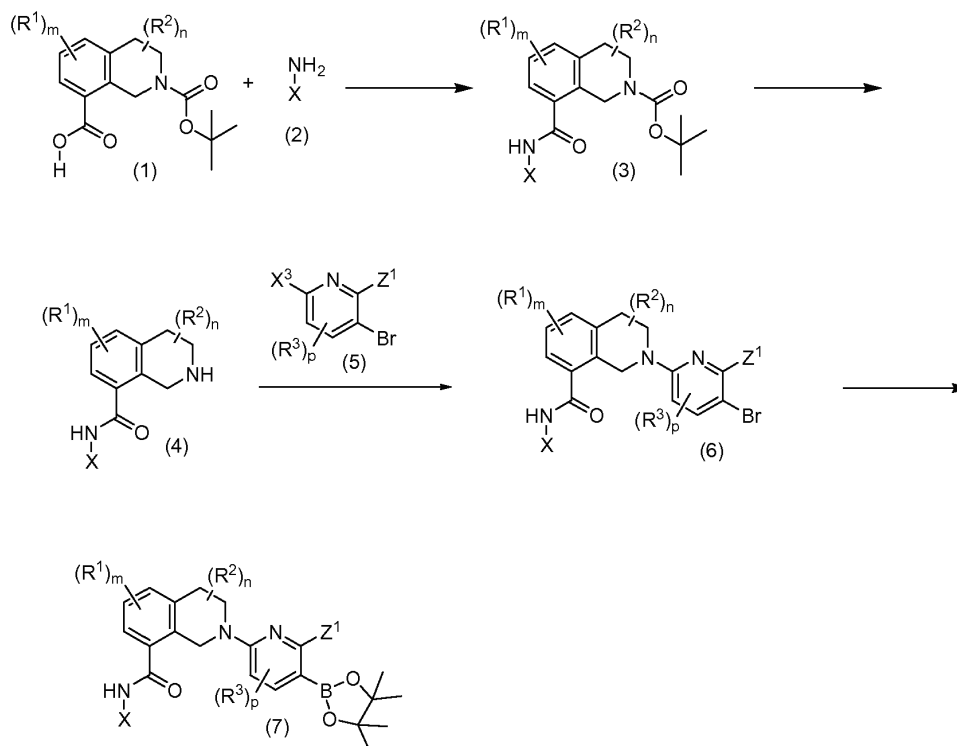
Esquemas y Método Experimental

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados. ADDP significa 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina; mezcla AD-β significa una mezcla de (DHQD)₂PHAL, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃ y K₂SO₄; 9-BBN significa 9-borabicyclo(3,3,1)nonano; Boc significa terc-butoxicarbonilo; (DHQD)₂PHAL significa 1,4-ftalazinodiilo dietilo éter de hidroquinidina; DBU significa 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; DIBAL significa hidruro de diisobutilaluminio; DIEA significa diisopropiletilamina; DMAP significa N,N-dimetilaminopiridina; DMF significa N,N-dimetilformamida; dmpe significa 1,2-bis(dimetilfosfino)etano; DMSO significa dimetilsulfóxido; dppb significa 1,4-bis(difenilfosfino)butano; dppe significa 1,2-bis(difenilfosfino)etano; dppf significa 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; dppm significa 1,1-bis(difenilfosfino)metano; EDAC·HCl significa 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Fmoc significa fluorenilmetoxycarbonilo; HATU significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio; HMPA significa hexametilfosforamida; IPA significa alcohol isopropílico; MP-BH₃ significa cianoborohidruro de trietilamonio metilpoliestireno macroporoso; TEA significa trietilamina; TFA significa ácido trifluoroacético; THF significa tetrahidrofurano; NCS significa N-clorosuccinimida; NMM significa N-metilmorfolina; NMP significa N-metilpirrolidina; PPh₃ significa trifenilfosfina.

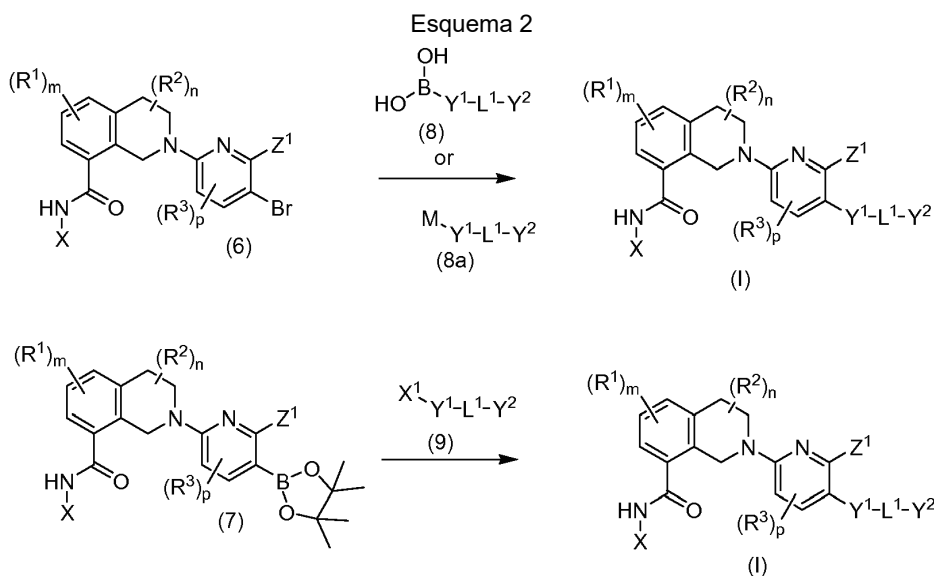
Los siguientes esquemas se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de los procedimientos y aspectos conceptuales de esta invención. Los compuestos de esta invención se pueden preparar por medio de procedimientos químicos sintéticos, ejemplos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

Esquemas

Esquema 1

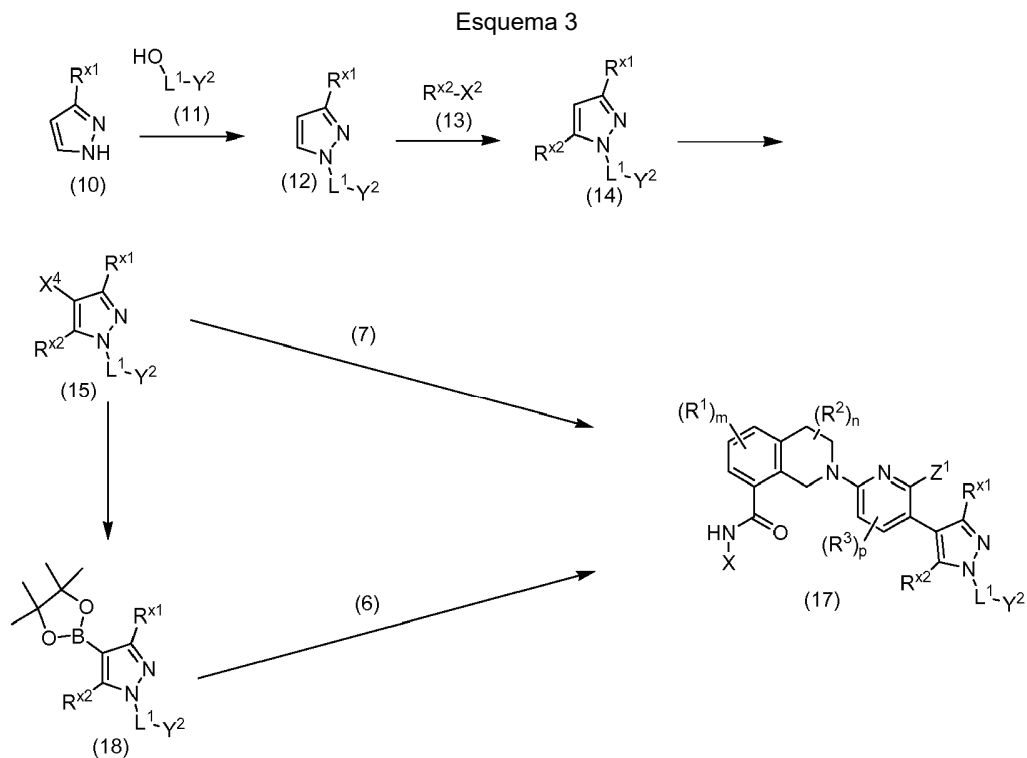


- 5 Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de fórmula (1), en donde R^1 , R^2 , N , y m se han descrito en la presente memoria, se pueden hacer reaccionar con los compuestos de fórmula (2) en donde X se ha descrito en la presente memoria, en presencia de un agente de activación de carboxilo tal como, pero no limitado a, hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, y un catalizador tal como pero no limitado a 4-dimetilaminopiridina, para proporcionar los compuestos de fórmula (3). La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente en un disolvente tal como pero no limitado a diclorometano. Los compuestos de fórmula (4) se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (3) con un ácido tal como, pero no limitado a ácido clorhídrico en un disolvente tal como pero no limitado a 1,4-dioxano. Los compuestos de fórmula (4) se pueden hacer reaccionar con los compuestos de fórmula (5), en donde Z^1 , R^3 y p se han descrito en la presente memoria y X^3 es cloro o flúor, en presencia de una base tal como pero no limitada a carbonato de cesio, para proporcionar los compuestos de fórmula (6). La reacción se realiza típicamente a una temperatura elevada en un disolvente tal como pero no limitado a N,N-dimetilacetamida. Los compuestos de fórmula (7) se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (6) con 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en tetrahidrofurano, en presencia de una base tal como, pero no limitada a trietilamina, y un catalizador tal como, pero no limitado a [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) y diclorometano. La reacción se realiza típicamente a temperatura elevada y con la adición de un disolvente tal como pero no limitado a acetonitrilo. Además, la reacción puede realizarse en un reactor de microondas.
- 10
- 15
- 20



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

15

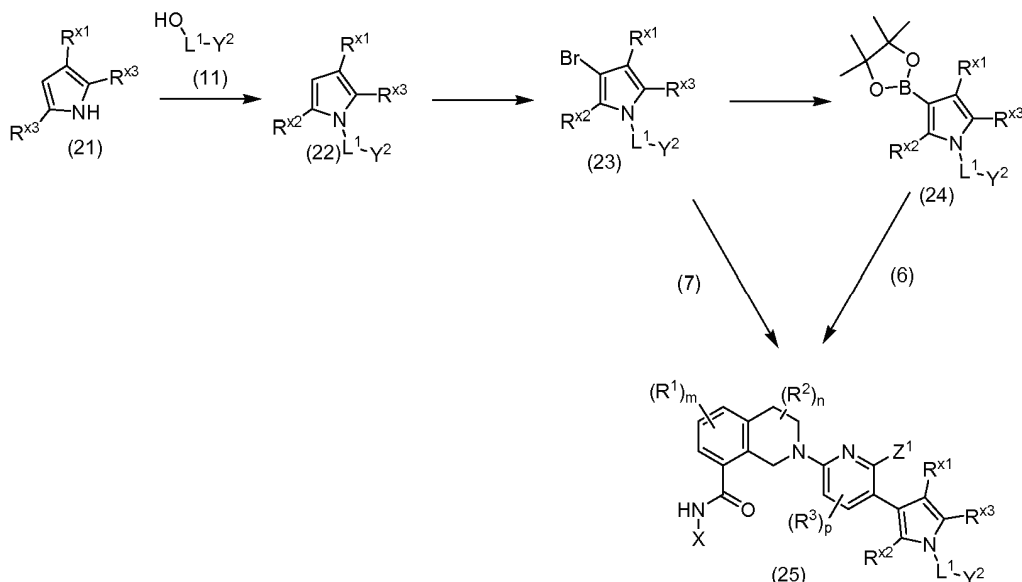


Como se muestra en el Esquema 3, los pirazoles de fórmula (10), en donde R^{x1} es hidrógeno o un sustituyente en Y^1 como se describe en la presente memoria, puede hacerse reaccionar con los alcoholes de fórmula (11), en donde L^1 e Y^2 se han descrito en la presente memoria, y cianometiltributildifosforano, para proporcionar los compuestos de

20

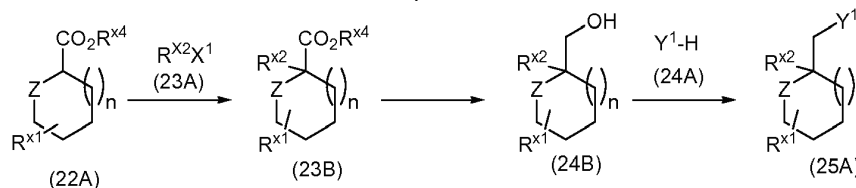
fórmula (12). La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente en un disolvente tal como, pero no limitado a tolueno. Los compuestos de fórmula (14) se pueden preparar mediante la adición de los compuestos de fórmula (13) en donde R^{x2} es un sustituyente apropiado tal como se describe en la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

Esquema 4



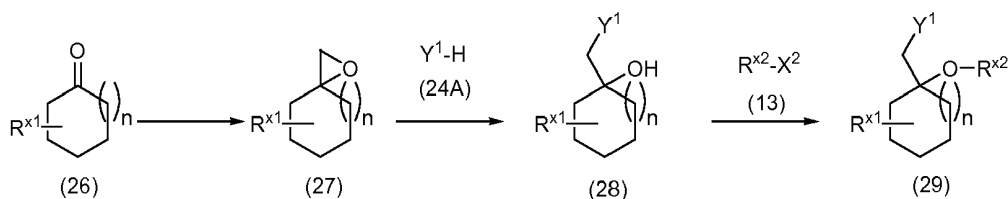
Los pirroles de fórmula (21) en donde R^{x1} , R^{x2} y R^{x3} son hidrógeno o son los descritos en la presente memoria para los sustituyentes en Y^1 , pueden hacerse reaccionar con los alcoholes de fórmula (11), en donde Y^2 y L^1 se han descrito en la presente memoria, y cianometiltributilfosforano,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

Esquema 5



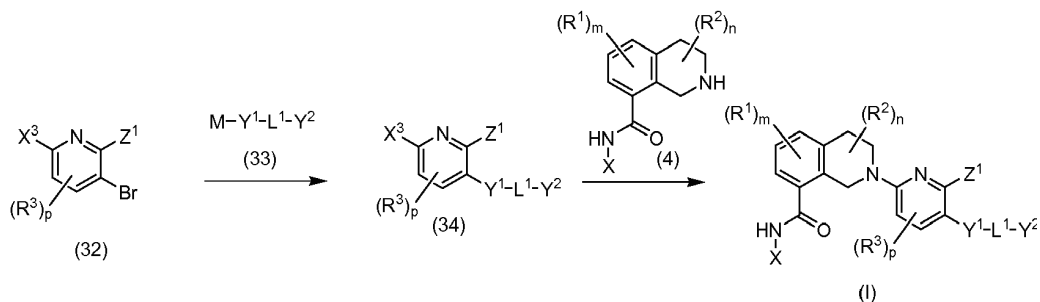
5 Los compuestos de fórmula (22A), en donde Z es O, un N sustituido o no sustituido, o un C sustituido o no sustituido; R^{x1} es hidrógeno o se ha descrito en la presente memoria para los sustituyentes en Y²; R^{x4} es alquilo; y n es 0, 1, o 2; se pueden añadir a una solución enfriada de diisopropilamido de litio, seguido de la adición de los compuestos de fórmula (23a); en donde R^{x2} es un sustituyente apropiado tal como se describe en la presente memoria para los sustituyentes en Y¹ y X¹ es un haluro; para proporcionar los compuestos de fórmula (23B). La reacción se realiza típicamente a baja temperatura antes de calentar a temperatura ambiente en un disolvente tal como pero no limitado a tetrahidrofurano. Los compuestos de fórmula (23B) se pueden hacer reaccionar con LiAlH₄ para proporcionar los compuestos de fórmula (24B). La reacción se realiza típicamente a una temperatura elevada en un disolvente tal como pero no limitado a éter dietílico. Los compuestos de fórmula (25A) se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de fórmula (24B) con los compuestos de fórmula (24A) en donde Y¹ se ha descrito en la presente memoria; y cianometiltributilfosforano. La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente en un disolvente tal como, pero no limitado a tolueno. Los compuestos de fórmula (25A) pueden ser procesados de una manera similar a los compuestos de fórmula (12) en el Esquema 3 y los compuestos de fórmula (22) en el Esquema 4 para proporcionar compuestos de fórmula (I).

Esquema 6



20 Como se muestra en el Esquema 6, los compuestos de fórmula (27), en donde R^{x1} es hidrógeno o un sustituyente en Y¹ como se describe en la presente memoria, se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (26) con yoduro de trimetilsulfonio, en presencia de terc-butóxido potásico. La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente en un disolvente anhidro tal como, pero no limitado a dimetilsulfóxido. Los compuestos de fórmula (27) se pueden añadir a una mezcla de compuestos de fórmula (24A) y una base tal como, pero no limitada a, carbonato de cesio, para proporcionar los compuestos de fórmula (28). La reacción se realiza típicamente a temperatura elevada en un disolvente tal como pero no limitado a N,N-dimetilformamida, y se puede realizar en un reactor de microondas. Los compuestos de fórmula (28) se pueden tratar con hidruro de sodio, seguido de la adición de los compuestos de fórmula (13) para proporcionar los compuestos de fórmula (29). La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente en un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano, y puede implicar el uso de hexametilfosforamida. Los compuestos de fórmula (29) se pueden procesar de una manera similar a los compuestos de fórmula (12) en el Esquema 3 y los compuestos de fórmula (22) en el Esquema 4 para proporcionar compuestos de fórmula (I).

Esquema 7

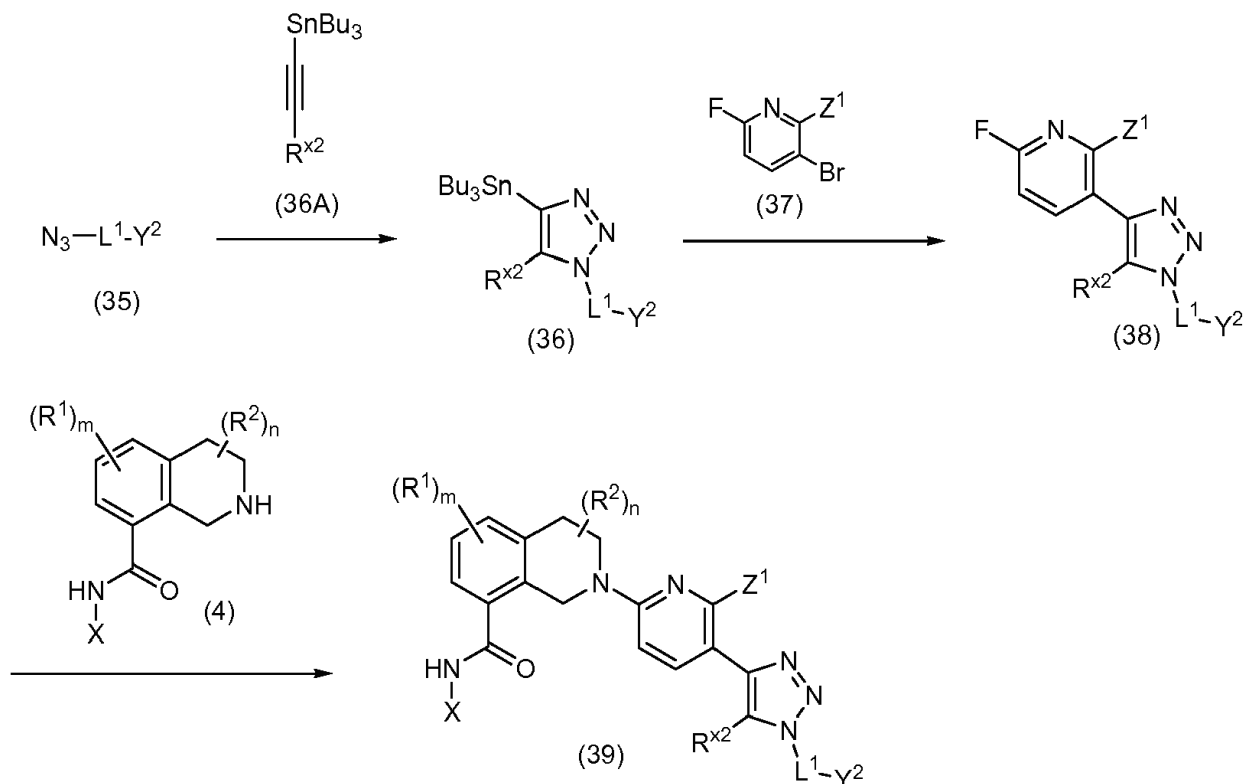


40 Los compuestos de fórmula (33) en donde M es un ácido borónico, boronato, o tributilestaño anclado a Y¹ e Y¹, L¹, e Y² se han descrito en la presente memoria, y X³ es cloro o fluoro; se pueden hacer reaccionar con los compuestos de fórmula (32) en donde Z¹, R³, Y^p se han descrito en la presente memoria, en condiciones de acoplamiento de

Suzuki o Stille conocidas por los expertos en la técnica y fácilmente disponibles en la bibliografía para proporcionar los compuestos de fórmula (34). Los compuestos de fórmula (34) se pueden hacer reaccionar con los compuestos de fórmula (4), en presencia de una base tal como pero no limitada a carbonato de cesio, para proporcionar los compuestos de fórmula (I). La reacción se realiza típicamente a una temperatura elevada en un disolvente tal como pero no limitado a N,N-dimetilacetamida.

5

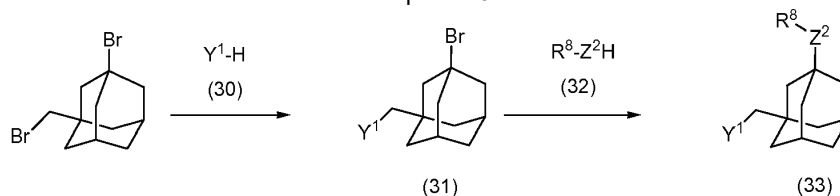
Esquema 8



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

20

Esquema 9



25 Como se muestra en el Esquema 9, el 1-bromo-3-(bromometil)-adamantano se puede hacer reaccionar con los compuestos de fórmula (30), en donde Y^1 se ha descrito en la presente memoria, en presencia de hidruro de sodio para proporcionar los compuestos de fórmula (31). La adición se lleva a cabo típicamente en un disolvente tal como pero no limitado a N,N-dimetilformamida a baja temperatura, antes de calentar a una temperatura elevada. Los compuestos de fórmula (31) se pueden hacer reaccionar con compuestos de fórmula (32), opcionalmente en presencia de sulfato de plata, en donde R^8 se ha descrito en la presente memoria y Z^2 es O, NH, o NR^B , para proporcionar los compuestos de fórmula (33) que son representativos de los compuestos de fórmula (9). La reacción

30

se realiza típicamente a temperatura elevada y puede implicar un disolvente adicional. Además, la reacción puede realizarse en un reactor de microondas. Los compuestos de fórmula (33) se pueden procesar de una manera similar a los compuestos de fórmula (12) en el Esquema 3 y los compuestos de fórmula (22) en el Esquema 4 para proporcionar los compuestos de fórmula (I).

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

Ejemplos

Ejemplo 1

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

Ejemplo 1A

4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol

Una mezcla de 1-(bromometil)adamantano (0,458 g) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,377 g) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se enfrió a 0°C. Se añadió a esta solución hidruro de sodio al 60% (0,096 g). La solución se calentó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 25% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 1B

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

A una solución de ácido 2-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxílico (6,8 g) y benzo[d]tiazol-2-amina (5,52 g) en diclorometano (80 mL) se le añadió hidrocloreuro de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (9,4 g) y 4-dimetilaminopiridina (6 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (400 mL), se lavó con HCl acuoso al 5%, agua, y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 1C

dihidrocloreuro N-(benzo[d]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida

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

Ejemplo 1D

3-bromo-6-cloropicolinato de terc-butilo

Se añadió cloruro de tosilo (7,7 g) a una solución de ácido 2-cloro-5-bromopicolínico (4 g) y piridina (9,2 mL) en *t*-butanol (33 mL) a 0°C. La reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación se añadió NaHCO₃ (acuoso, saturado) y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración y la evaporación del disolvente orgánico proporcionaron el compuesto del título que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 1E

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

El Ejemplo 1D (0,736 g), el Ejemplo 1C (1,62 g), y Cs₂CO₃ (40,1 g) se agitaron en 12 ml de N,N-dimetilacetamida

anhidra a 120°C durante 12 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo y ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se lavó tres veces con ácido cítrico, una vez con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la concentración produjeron una sustancia bruta, que se cromatografió sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 0-40% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 1F

3-{1-[tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}-6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]piridin-2-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del Ejemplo 1E (0,100 g), Ejemplo 1A (0,059 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,022 g) y CsF (0,090 g) en 1,2-dimetoxietano (2 mL) y metanol (1 mL) se calentó a 120°C durante 30 minutos en condiciones de calentamiento de microondas (Biotage Initiator). La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 25% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 1G

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El Ejemplo 1F (90 mg) en diclorometano (3 mL) se trató con ácido trifluoroacético (3 mL), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC Prep utilizando el sistema Gilson eluyendo con acetonitrilo al 20-80% en agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1% v/v. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,34-7,38 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,85-3,88 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,00 (t, 2H), 1,92 (m, 3H), 1,52-1,65 (m, 6H), 1,45-1,46 (m, 6H).

Ejemplo 2

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3,5-dimetil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 2A

3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol

A una solución de 1-adamantanometanol (0,090 g), se le añadieron 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,160 g) y cianometiltributilfosforano (0,215 g) y se agitaron juntos en tolueno (2 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche la reacción se cargó directamente sobre gel de sílice y se eluyó utilizando un gradiente de acetato de etilo de 2% a 20%/hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 2B

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3,5-dimetil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilato de terc-butilo

El Ejemplo 1E (0,150 g), el Ejemplo 2A (0,121 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (14 mg) y carbonato de cesio (0,260 g) se agitaron juntos en N,N-dimetilformamida (1 mL), dioxano (0,7 mL), y agua (0,4 mL) y la reacción se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 100°C durante 1 hora. La reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y se lavó con agua (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo de 2% a 50%/hexanos proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 2C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3,5-dimetil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

Al Ejemplo 2B (0,070 g) en diclorometano (1 mL) se le añadió TFA (1 mL) y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se concentró, se disolvió en diclorometano y se cargó en gel de sílice y se eluyó utilizando un gradiente de

metanol de 0,5% a 5%/diclorometano para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,04 (s, 1H), 12,84 (s, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62(t, 2H), 7,54-7,32(m, 5H), 7,22 a 7,14 (m, 2H), 7,11 a 7,1 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

5 Ejemplo 3

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

10 Ejemplo 3A

1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el pirazol por 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el Ejemplo 2A.

Ejemplo 3B

20 1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-5-metil-1H-pirazol

Una solución del Ejemplo 3A (869 mg) en tetrahidrofurano (10 mL) se enfrió a -45°C. Se añadió n-butil-litio (solución 2,3 M en hexanos, 2,10 mL) gota a gota durante 5 minutos. La reacción se agitó durante 1,5 horas, tiempo durante el cual la temperatura aumentó a -20°C. Se añadió yodometano (0,305 mL) gota a gota durante 3 minutos. La reacción se agitó durante 30 minutos entre -20 y -15°C. Se añadió agua (25 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 3C

30 1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-4-bromo-5-metil-1H-pirazol

El Ejemplo 3B (865 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (7 mL) y N-bromosuccinimida (334 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (25 mL) y el producto se obtuvo por filtración.

35 Ejemplo 3D

1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

40 El Ejemplo 3C (250 mg) se colocó en un matraz, y se desgasificó con N₂. Se añadieron tetrahidrofurano (2,5 mL) y tolueno (2,500 mL) y la solución se enfrió a -78°C. Se añadió borato de trisopropilo (0,243 mL), seguido de la adición gota a gota de n-butil-litio (2,3 M en hexanos, 0,6 mL) durante 5 minutos. La mezcla se agitó durante 15 minutos a -78°C y después se añadió una solución desgasificada de pinacol (143 mg) en tetrahidrofurano (1 mL) durante 2 minutos. Después de agitar durante 10 minutos a -78°C, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos. Después se añadió agua (0,073 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción bruta se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 3E

50 6-(8-(benzo[d] tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-[1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 3D por el Ejemplo 2A en el Ejemplo 2B.

Ejemplo 3F

55 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 3E por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,84 (s, 1H), 12,74 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,40 - 7,53 (m, 3H), 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,89-1,95 (m, 3H), 1,48-1,69 (m, 12H).

Ejemplo 4

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(espiro[3,5]non-7-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 4A

4-bromo-1-(espiro[3,5]nonan-7-ilmetil)-1H-pirazol

[0231] El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-bromo-1H-pirazol por 3,5-dimetil-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 7 hidroximetil-espiro[3,5]nonano por 1-adamantanometanol en el Ejemplo 2A.

Ejemplo 4B

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

[0232] Una mezcla del Ejemplo 1E (1,2 g), 1,0 M 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en tetrahidrofurano (4,24 mL), trietilamina (0,92 mL), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y diclorometano (0,087 g) en CH₃CN (15 mL) se calentó a 100°C en condiciones de microondas (Biotage) durante 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 4C

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

[0233] Una suspensión del Ejemplo 4B (50 mg), el Ejemplo 4A (23,12 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(O) (7 mg), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (12 mg) y fosfato de potasio (52,0 mg) en tetrahidrofurano (1,5 mL) y agua (0,5 mL) se calentó en condiciones de microondas (Biotage) a 140°C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se separó, y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10-60%/hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 4D

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(espiro[3,5]non-7-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

[0234] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 4C por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,36 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,83-3,93 (m, 3H), 3,00 (t, 2H), 1,73-1,85 (m, 2H), 1,55-1,75 (m, 8H), 1,35 (d, 2H), 1,9 - 1,23 (m, 2H), 0,88-1,04 (m, 2H).

Ejemplo 5

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3,5-dimetiltriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

Ejemplo 5A

4-bromo-1-[[3,5-dimetiltriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol

[0235] El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-bromo-1H-pirazol por 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 3,5-dimetil-1-adamantanometanol por 1-adamantanometanol en el Ejemplo 2A.

Ejemplo 5B

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3,5-dimetiltriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxilato de terc-butilo

[0236] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 5A por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 4C.

Ejemplo 5C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3,5-dimetiltriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

5 [0237] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 5B por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72(d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44-7,51 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,36 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,00 (t, 2H), 1,96-2,05 (m, 1H), 1,26 (d, 6H), 0,96-1,17 (m, 6H), 0,77 (s, 6H).

Ejemplo 6

10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-hidroxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

Ejemplo 6A

15 3-[[4-bromo-1H-pirazol-1-il]metil]triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-1-ol

[0238] El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-bromo-1H-pirazol por 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 3-hidroxi-1-adamantanometanol por 1-adamantilmetanol en el Ejemplo 2A.

20 Ejemplo 6B

25 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-hidroxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxilato de terc-butilo

[0239] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6A por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 4C.

Ejemplo 6C

30 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-hidroxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

35 [0240] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6B por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 13,06 (s, 1H), 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44-7,51 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,35 (t, 2H), 6,93 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,87 (t, 2H), 3,82(s, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,08 (s, 2H), 1,36-1,56 (m, 6H), 1,33 (s, 6H).

Ejemplo 7

40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

Ejemplo 7A

45 1-[[3-bromotriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-4-yodo-1H-pirazol

50 [0241] Una mezcla de 1-bromo-3-(bromometil)adamantano (1,0 g) y 4-yodopirazol (0,63 g) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se enfrió a 0°C. Se añadió a esta solución hidruro de sodio al 60% (0,20 g). La solución se agitó a 65°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con agua, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

55 Ejemplo 7B

4-yodo-1-[[3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol

60 [0242] El Ejemplo 7A (5 g), sulfato de plata (6 g) y metanol (15 mL) se calentaron a 110°C en condiciones de microondas (Biotage, Iniciador) durante 60 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se filtró. El residuo sólido se lavó con acetato de etilo (3 x 5 mL) y se filtró. La solución combinada se secó a vacío. El residuo se recogió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna Varian, Superflash SF40-200 g), eluyendo con acetato de etilo al 0-70%/hexano, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 7C

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxilato de terc-butilo

5 [0243] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 7B por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 4C.

Ejemplo 7D

10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

15 [0244] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 7C por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (m, 4H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,87 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,46 (m, 12H).

Ejemplo 8

20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-(2-metoxietoxi)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

Ejemplo 8A

25 4-yodo-1-[[3-(2-metoxietoxi)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol

[0245] El compuesto del título se preparó sustituyendo el 2-metoxietanol por metanol en el Ejemplo 7B.

Ejemplo 8B

30 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-(2-metoxietoxi)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxilato de terc-butilo

[0246] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 8A por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 4C.

Ejemplo 8C

35 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-(2-metoxietoxi)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

40 [0247] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 8B por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,42 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,46 (m, 12H).

Ejemplo 9

45 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3,5,7-trimetiltríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

Ejemplo 9A

50 3,5,8-trimetil-1-adamantanometanol

55 [0248] A una solución de ácido 3,5,8-trimetil-1-adamantanocarboxílico (0,5 g) en tetrahidrofurano (3 mL) se le añadió gota a gota BH₃.tetrahidrofurano (4,50 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (3 mL), se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 0-30%/hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 9B

60 4-yodo-1-[[3,5,7-trimetiltríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol

[0249] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 9A por 1-adamantanometanol y 4-yodopirazol por 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el Ejemplo 2A.

Ejemplo 9C

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(3,5,7-trimetiltriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)metil]-1H-pirazol-4-il}picolinato de terc-butilo

5 [0250] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 9B por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 4C.

Ejemplo 9D

10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(3,5,7-trimetiltriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

15 [0251] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 9C por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,36 (t, 2H), 6,95 (d, 1H), 3,87 (t, 1H), 3,82(s, 2H), 3,00 (t, 2H), 1,03 (s, 6H), 0,92-1,01 (m, 6H), 0,78 (s, 9H).

Ejemplo 10

20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

Ejemplo 10A

25 2-adamantanometanol

[0252] El compuesto del título se preparó sustituyendo el ácido 2-adamantanocarboxílico por ácido 3,5,8-trimetil-1-adamantanocarboxílico en Ejemplo 9A.

30 Ejemplo 10B

1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-ilmetil)-4-yodo-1H-pirazol

35 [0253] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 10A por 1-adamantanometanol y 4-yodopirazol por 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el Ejemplo 2A.

Ejemplo 10C

40 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxilato de terc-butilo

[0254] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 10B por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 4C.

Ejemplo 10D

45 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

50 [0255] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 10C por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,74-7,84 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52(s, 1H), 7,40-7,51 (m, 2H), 7,36 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,21 (d, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,17 (s, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,13 - 2,24 (m, 1H), 1,98 (d, 2H), 1,44-1,89 (m, 12H), 1,07 (s, 1H).

Ejemplo 11

55 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[[3-bromotriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

Ejemplo 11A

60 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[[3-bromotriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxilato de terc-butilo

[0256] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 7A por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 4C.

Ejemplo 11B

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-bromotriciclo[3,3,1,^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

[0257] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 11A por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,87 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,12(m, 6H) , 1,54 (m, 6H).

Ejemplo 12

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-(propan-2-iloxi)tríciclo[3,3,1,^{1,3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

Ejemplo 12A

4-yodo-1-[[3-(propan-2-iloxi)tríciclo[3,3,1,^{1,3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol

[0258] El compuesto del título se preparó sustituyendo propan-2-ol por metanol en el Ejemplo 7B.

Ejemplo 12B

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-(propan-2-iloxi)tríciclo[3,3,1,^{1,3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxilato de terc-butilo

[0259] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 12A por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 4C.

Ejemplo 12C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-(propan-2-iloxi)tríciclo[3,3,1,^{1,3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

[0260] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 12B por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41 (m, 4H), 6,94 (d, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,62(m, 2H), 1,49 (m, 3H) , 1,37 (m, 7H), 0,98 (d, 6H).

Ejemplo 13

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-oxatriciclo[3,3,1,^{1,3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 13A

2-oxatriciclo[3,3,1,^{1,3,7}]dec-1-ilmetanol

[0261] A una solución de (oxatriciclo[3,3,1,^{1,3,7}]dec-1-il)-2-carboxílico (0,32 g) en éter dietílico (5 mL) se le añadió hidruro de litio y aluminio (1,0 M en tetrahidrofurano, 2,1 mL) a 0°C. Se dejó que la solución se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se enfrió a 0°C y se inactivó con agua (0,24 mL). Se añadió NaOH acuoso al 15% (0,24 mL) seguido de más agua (0,72 mL). La reacción se agitó durante 1 hora, y se añadió sulfato de magnesio. La mezcla se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 13B

1-(2-oxatriciclo[3,3,1,^{1,3,7}]dec-1-ilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

[0262] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 13A por 1-adamantanometanol y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el Ejemplo 2A.

Ejemplo 13C

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-oxatriciclo[3,3,1,^{1,3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-

pirazol-4-il]piridin-2-carboxilato de terc-butilo

[0263] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 13B por el Ejemplo 2A en el Ejemplo 2B.

5 Ejemplo 13D

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

10 [0264] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 13C por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,72(t, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,52(s, 1H), 7,42(m, 4H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,55 (m, 6H).

15 Ejemplo 14

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

20 Ejemplo 14A

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

25 [0265] El 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxilato de metilo (500 mg), el Ejemplo 1D (572 mg), y trietilamina (0,545 mL) en dimetilsulfóxido anhidro (6,5 mL) se calentaron a 100°C durante la noche, y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 mL) y acetato de etilo (15 mL). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-40%/hexanos para proporcionar el producto del título.

30 Ejemplo 14B

35 ácido 2-(5-bromo-6-(terc-butoxicarbonil)piridin-2-il)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxílico

[0266] A una solución a temperatura ambiente del Ejemplo 14A (245 mg) en tetrahidrofurano (2,1 mL) se le añadió una solución de LiOH (30,9 mg) en agua (0,52 mL). La reacción se agitó durante la noche, se diluyó con 2 ml de agua y 2 ml de acetato de etilo, y se aciduló a pH ~ 3 con una solución acuosa de HCl al 10%. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 x 8 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

40 Ejemplo 14C

45 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-bromopicolinato de terc-butilo

[0267] Una solución a temperatura ambiente del Ejemplo 14B (182 mg), benzo[d]tiazol-2-amina (71,1 mg), hidrocloreuro de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (113 mg), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (91 mg), y N-metilmorfolina (0,065 mL) se agitó durante la noche. Se añadió 1 equivalente adicional de cada uno de hidrocloreuro de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida, N-metilmorfolina, hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, y 2-aminobenzotiazol, y la reacción se calentó a 40°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la acuosa se extrajo con 2x acetato de etilo adicional. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-50%/hexanos para proporcionar el producto del título.

50 Ejemplo 14D

60 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]picolinato de terc-butilo

[0268] Una mezcla del Ejemplo 14C (70 mg), Ejemplo 3D (63 mg), K₃PO₄ (87 mg), Pd₂(Dba)₃ (20,7 mg), y 1,3,5,7-tetrametil-6-tetradecil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (4,9 mg) en un vial de reacción equipado con una barra de

agitación magnética se desgasificó con nitrógeno. En un vial separado una mezcla 1:1 de 1,4-dioxano y agua (0,2 M de concentración total) se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 20 min. El disolvente se transfirió mediante una jeringa al vial de reacción que contenía los reactivos sólidos. La reacción se calentó a 90°C durante 4 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato (5 mL) y acetato de etilo (5 mL). Las capas se separaron, y la acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 x 5 mL). Los orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (12 g) con acetato de etilo al 0-50%/hexanos para proporcionar el producto del título.

10 Ejemplo 14E

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

15 [0269] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 14D por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,82 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,42(m, 5H), 7,27 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,11 (s, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,60 (m, 15H), 1,34 (s, 6H).

20 Ejemplo 15

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-(morfolin-4-il)triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

25 Ejemplo 15A

4-{3-[(4-yodo-1H-pirazol-1-il)metil]triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il}morfolina

[0270] El compuesto del título se preparó sustituyendo la morfolina por metanol en el Ejemplo 7B.

30 Ejemplo 15B

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-(morfolin-4-il)triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxilato de terc-butilo

35 [0271] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 15A por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 4C.

Ejemplo 15C

40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-(morfolin-4-il)triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

45 [0272] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 15B por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,62(d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (m, 4H), 6,96 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,94 (m, 6H), 3,40 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,25 (m, 4H), 1,86 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,38 (m, 6H).

Ejemplo 16

50 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

Ejemplo 16A

(3-bromotriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)metanol

55 [0273] En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se disolvió ácido 3-bromoadamantano-1-carboxílico (7,89 g) en tetrahidrofurano (30 mL). Se añadió complejo de borano y tetrahidrofurano (1 M en hexano, 60 mL) lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió metanol (20 mL) a la solución lentamente. Después de la eliminación de los disolventes, se añadió metanol (5 mL) al residuo oleoso. La eliminación del disolvente proporcionó el compuesto del título.

60 Ejemplo 16B

1-[(3-bromotriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)metil]-1H-pirazol

[0274] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 16A por 1-adamantanometanol y pirazol por 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el Ejemplo 2A.

Ejemplo 16C

1-[(3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)metil]-1H-pirazol

[0275] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 16B por el Ejemplo 7A en el Ejemplo 7B.

Ejemplo 16D

1-[(3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol

[0276] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 16C por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3B.

Ejemplo 16E

4-yodo-1-[(3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol

[0277] Una mezcla del Ejemplo 16D (0,116 g) y N-yodosuccinimida (0,11 g) en 1 ml de DMF se agitó durante la noche. La mezcla se recogió en acetato de etilo, y la solución resultante se lavó tres veces con agua, y salmuera, después se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-50%/hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 16F

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[(3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxilato de terc-butilo

[0278] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 16E por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 4C.

Ejemplo 16G

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[(3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

[0279] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 16F por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42(m, 5H), 7,27 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,12(m, 5H), 1,49 (m, 12H).

Ejemplo 17

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{6-[(metilsulfonyl)carbamoil]-5-[5-metil-1-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida

[0280] El Ejemplo 3F (220 mg), metanosulfonamida (40 mg), hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (100 mg), y 4-(dimetilamino)piridina (80 mg) se disolvieron en diclorometano (2,5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC Prep utilizando el sistema Gilson eluyendo con acetonitrilo al 20-80% en agua al 0,1%. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,84 (s ancho, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52(d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,92(t, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,02(t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,90 (s ancho, 3H), 1,61 (m ancho, 3H), 1,50 (m ancho, 9H).

Ejemplo 18

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{6-[(ciclopropilsulfonyl)carbamoil]-5-[5-metil-1-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida

[0281] El compuesto del título se preparó sustituyendo ciclopropanosulfonamida por metanosulfonamida en el Ejemplo 17. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,85 (s ancho, 1H), 11,74 (s, 1H), 8,02(d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62(d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,92(t, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,02(t, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,91 (s ancho, 3H), 1,62(m ancho, 3H), 1,51 (m ancho, 9H), 1,00 (m, 2H), 0,90 (m, 2H).

Ejemplo 19

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamida

5

Ejemplo 19A

N-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-(5-bromo-6-cianopiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamida

10 [0282] El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-bromo-6-cloropicolinonitrilo por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 19B

15 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[(ciano)-piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamida

20 [0283] Una mezcla del Ejemplo 19A (0,245 g), el Ejemplo 3D (0,220 g), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (0,021 g), fosfato de potasio (0,375 g) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,011 g) se añadieron a dioxano (1,3 mL) y agua (1,3 mL). La reacción se desgasificó con nitrógeno, se selló y se calentó a 90°C. Después de 2 horas la reacción se enfrió, se diluyó con cloroformo (40 mL) y se lavó con salmuera (30 mL). La reacción se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo de 5% a 45%/hexanos durante 30 minutos proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 19C

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamida

30 [0284] El Ejemplo 19B (100 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,5 mL), y se añadieron azida de sodio (96 mg) e hidrocloreuro de trietilamina (196 mg). La reacción se calentó a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró, y se purificó mediante HPLC Prep utilizando el sistema Gilson eluyendo con acetonitrilo al 20-80% en agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,84 (s ancho, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62(m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,03 (t, 2H), 1,92(s ancho, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,60 (m ancho, 6H), 1,48 (m ancho, 6H).

35

Ejemplo 20

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-metil-4-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi]fenil]piridin-2-carboxílico

40

Ejemplo 20A

1-[(4-bromo-3-metilfenoxi)metil]triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

45

[0285] El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-bromo-3-metilfenol por 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el Ejemplo 2A.

Ejemplo 20B

éster terc-butílico de ácido 3-[2-metil-4-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi]fenil]-6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]piridin-2-carboxílico

50

55 [0286] El Ejemplo 4B (120 mg), el Ejemplo 20A (90 mg), trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (30 mg), y carbonato de cesio (280 mg) se añadieron a un vial de microondas. Se añadieron N,N-dimetilformamida (1,0 mL), 1,4-dioxano (0,7 mL), y agua (0,4 mL). El vial se colocó en un reactor de microondas y se sometió a 120°C durante 15 minutos. Después se añadió la solución a agua y se extrajo con acetato de etilo al 30% en hexanos. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 30% en hexanos.

60

Ejemplo 20C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-metil-4-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi]fenil]piridin-2-carboxílico

[0287] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 20B por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,85 (s ancho, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62(d, 1H), 7,51-7,31 (m, 5H), 6,95 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,02(s, 3H), 1,98 (s ancho, 3H), 1,78-1,58 (m, 12H).

5 Ejemplo 21

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-metil-3-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi]fenil}piridin-2-carboxílico

10 Ejemplo 21A

1-[(3-bromo-2-metilfenoxi)metil]triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

15 [0288] El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-bromo-2-metil-fenol por 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el Ejemplo 2A.

Ejemplo 21B

20 éster terc-butílico de ácido 3-{2-metil-3-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi]fenil}-6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-piridin-2-carboxílico

[0289] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 21A por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20B.

25 Ejemplo 21C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-metil-3-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi]fenil}piridin-2-carboxílico

30 [0290] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 21B por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,85 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62(d, 1H), 7,51-7,31 (m, 5H), 7,08 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,62(d, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,92(t, 2H), 3,52(s, 2H), 3,03 (t, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,92(s ancho, 3H), 1,78-1,59 (m, 12H).

35 Ejemplo 22

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{3-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi]fenil}piridin-2-carboxílico

40 Ejemplo 22A

1-[(3-bromofenoxi)metil]triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

45 [0291] El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-bromofenol por 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el Ejemplo 2A.

Ejemplo 22B

50 éster terc-butílico de ácido 3-{3-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi]fenil}-6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]piridin-2-carboxílico

[0292] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 22A por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20B.

55 Ejemplo 22C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{3-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi]fenil}piridin-2-carboxílico

60 [0293] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 22B por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,86 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,62(d, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,29 a 7,23 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,90-6,83 (m, 3H), 4,98 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,52(s, 2H), 3,02(t, 2H), 1,98 (s ancho, 3H), 1,78-1,59 (m, 12H).

Ejemplo 23

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-ciano-2-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 23A

5

4-yodo-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

[0294] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito por el Ejemplo 16E y sustituyendo el Ejemplo 16D por 5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo.

10

Ejemplo 23B

ácido 4-yodo-5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

15 [0295] El Ejemplo 23A (1 g) en tetrahidrofurano (30 mL) y metanol (10 mL) se trató con NaOH 2 N (20 mL) durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se aciduló a pH 5, se diluyó con agua (30 mL) y se concentró para eliminar el disolvente orgánico. Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio para proporcionar el compuesto del título.

20

Ejemplo 23C

4-yodo-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

25 [0296] A una solución del Ejemplo 23B (7,7 g) en tetrahidrofurano (20 mL) a 0°C se le añadió carbonildiimidazol (14,9 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió hidróxido de amonio (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

30

Ejemplo 23D

4-yodo-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

35 [0297] A una solución de 23C Ejemplo (7,89 g) en DMF (80 mL) y piridina (5 mL) a 0°C se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (5,52 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y se añadió hielo-agua para interrumpir la reacción. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso y agua exhaustivamente. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna ultrarrápida, eluyendo con diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

40

Ejemplo 23E

5-ciano-2-metil-3-yodo-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirrol

45 [0298] El Ejemplo 23D (170 mg), 1-bromometiladamantano (840 mg) y bromuro de tetrabutilamonio (171 mg) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se trataron con hidruro de sodio (147 mg) a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (40% de diclorometano en hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

50

Ejemplo 23F

éster terc-butílico de ácido 3-[5-ciano-2-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]-6-[8-(benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]piridin-2-carboxílico

55

[0299] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 23E por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20B.

Ejemplo 23G

60 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-ciano-2-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico

[0300] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 23F por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,86 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62(d, 1H), 7,42-7,53 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,82(s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,96 (s, 3H),

1,62-1,69 (m, 3H), 1,53-1,60 (m, 9H).

Ejemplo 24

5 ácido 3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)il]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 24A

10 éster terc-butílico de ácido 3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)il]piridin-2-carboxílico

[0301] El compuesto del título se preparó sustituyendo tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina por tiazolo[4,5-b]piridin-2-amina en el Ejemplo 30D.

15

Ejemplo 24B

20 ácido 3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)il]piridin-2-carboxílico

[0302] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 24A por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,98 (s, 2H), 8,57-8,47 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,02(t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,92(s, 3H), 1,71-1,42(m, 12H).

25

Ejemplo 25

30 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)il]-2'-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

30

Ejemplo 25A

2-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi)-4-yodo-piridina

35

[0303] El 1-adamantanometanol (0,820 g) y 2-fluoro-4-yodopiridina (0,22 g) en tetrahidrofurano (5 mL) se trataron con hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (0,057) a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se inactivó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (20/1) para proporcionar el compuesto del título.

40

Ejemplo 25B

45 éster terc-butílico de ácido 2'-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi)-6-[8-(benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-[3,4']bipiridinil-2-carboxílico

45

[0304] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 25A por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20B.

Ejemplo 25C

50 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)il]-2'-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

[0305] El compuesto del título se sintetizó sustituyendo el Ejemplo 25B por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,89 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,72(s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,92(t, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,02(t, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,61-1,72(m, 12H).

55

Ejemplo 26

60 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)il]-3-[1-({3-[2-(morfolin-4-il)etoxi]triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il}metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 26A

3-bromotriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil-1H-pirazol

[0306] El compuesto del título se preparó sustituyendo pirazol por 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 3-bromo-1-adamantanometanol por 1-adamantanometanol en el Ejemplo 2A.

5 Ejemplo 26B

3-[2-(morfolin-4-il)etoxi]tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil-1H-pirazol

10 [0307] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 26A por el Ejemplo 7A y 2-morfolinoetanol por metanol en el Ejemplo 7B.

Ejemplo 26C

15 4-yodo-3-[[2-(morfolin-4-il)etoxi]tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil]-1H-pirazol

[0308] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 26B por el Ejemplo 3B y N-yodosuccinimida por N-bromosuccinimida en el Ejemplo 3C.

20 Ejemplo 26D

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((3-[2-(morfolin-4-il)etoxi]tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

25 [0309] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 4C.

Ejemplo 26E

30 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-((3-[2-(morfolin-4-il)etoxi]tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

[0310] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 26D por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,86 (br. s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,90 (m, 6H), 3,66 (m, 4H), 3,09 (m, 8H), 2,17 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,47 (m, 10H).

35 Ejemplo 27

40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

Ejemplo 27A

45 2-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi)-4-yodo-3-metil-piridina

El 1-hidroxilmetiladamantano (249 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (3,5 mL) y se añadió NaH (24 mg). Después de que cesó el desprendimiento de gas, se añadió 2-fluoro-4-yodo-3-metilpiridina (237 mg) en tetrahidrofurano (1,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, se inactivó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título.

50 Ejemplo 27B

55 éster terc-butílico de ácido 2'-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi)-6-[8-(benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3'-metil-[3,4']bipiridinil-2-carboxílico

[0312] El compuesto del título se sintetizó sustituyendo el Ejemplo 27A por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20B.

Ejemplo 27C

60 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

[0313] El compuesto del título se sintetizó sustituyendo el Ejemplo 27B por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹

(400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ ppm 7,88 (d, 1H), 7,71-7,73 (m, 1H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,28-7,35 (m, 3H), 7,17 hasta 7,25 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 6,52(d, 1H), 5,7 a 5,16 (m, 2H), 3,81-3,84 (m, 4H), 3,4 a 3,5 (m, 2H), 1,89-1,93 (m, 6H), 1,61-1,69 (m, 12H).

5 Ejemplo 28

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-metil-3-[tricyclo[3,3,1, $1^{3,7}$]dec-1-ilo]fenil}piridin-2-carboxílico

10 Ejemplo 28A

1-(3-bromo-2-metilfenoxi)tricyclo[3,3,1, $1^{3,7}$]decano

15 [0314] Se añadieron 3-bromo-2-metil-fenol (1,000 mg) y 1-bromoadamantano (2,013 mg) a hexametilfosforamida (8 mL) y la mezcla se calentó en un reactor de microondas (Biotage) a 250°C durante 35 minutos. La solución se recogió en éter dietílico, se lavó con agua dos veces, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 2% (hexanos) aumentando a acetato de etilo al 5% (hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

20 Ejemplo 28B

éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-metil-3-[tricyclo[3,3,1, $1^{3,7}$]dec-1-ilo]fenil}piridin-2-carboxílico

25 [0315] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 28A por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20B.

Ejemplo 28C

30 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-metil-3-[tricyclo[3,3,1, $1^{3,7}$]dec-1-ilo]fenil}piridin-2-carboxílico

35 [0316] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 28B por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ ppm 12,85 (s ancho, 1H), 12,55 (s ancho, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62(m, 2H), 7,50-7,32(m, 4H), 7,08-6,95 (m, 3H), 6,73 (d, 1H), 4,98 (s ancho, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,13 (s ancho, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,86 (m, 6H), 1,59 (m, 6H).

Ejemplo 29

40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-ciano-1-[tricyclo[3,3,1, $1^{3,7}$]dec-1-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

Ejemplo 29A

45 4-bromo-5-ciano-1-[tricyclo[3,3,1, $1^{3,7}$]dec-1-ilmetil]-1H-pirazol

[0317] El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-bromo-3-ciano-1H-pirazol por 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el Ejemplo 2A.

50 Ejemplo 29B

éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-ciano-1-[tricyclo[3,3,1, $1^{3,7}$]dec-1-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

55 [0318] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 29A por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20B.

Ejemplo 29C

60 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-ciano-1-[tricyclo[3,3,1, $1^{3,7}$]dec-1-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

[0319] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 29B por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ ppm 12,86 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,68 (t, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,50-7,38 (m, 4H), 7,06 (d, 1H), 5,01 (s ancho, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,02(t, 2H), 1,95 (s ancho, 3H), 1,68-1,50

(m, 12H).

Ejemplo 30

- 5 ácido 3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)il]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 30A

- 10 2-(5-bromo-6-(terc-butoxicarbonil)piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxilato de metilo

[0320] El compuesto del título se preparó sustituyendo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxilato de metilo por el Ejemplo 1C en el Ejemplo 1E.

- 15 Ejemplo 30B

éster metílico de ácido 2-[6-terc-butoxicarbonil-5-(1-tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-1-ilmetil-1pirazol-4-il)piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-carboxílico

- 20 [0321] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 30A por el Ejemplo 14C en el Ejemplo 14D.

Ejemplo 30C

- 25 éster metílico de ácido 2-[6-carboxi-5-(1-tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-1-ilmetil-1pirazol-4-il)piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-carboxílico

- [0322] El Ejemplo 30B (2,3 g) se disolvió en tetrahidrofurano (4,0 mL) y metanol (8,0 mL), y se añadió LiOH 1N (5,3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante seis días. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL), se añadió HCl acuoso 2 N (2,65 mL), y la mezcla se agitó durante unos pocos minutos. La mezcla se filtró, y el sólido se lavó con agua y se secó a alto vacío en presencia de P₂O₅ durante la noche para proporcionar el compuesto del título.
- 30

Ejemplo 30D

- 35 éster terc-butílico de ácido 3-(5-metil-1-tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-1-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-6-[8-(tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2- il]piridin-2-carboxílico

- [0323] A una solución del Ejemplo 30C (80 mg) y tiazolo[4,5-b]piridin-2-amina (21 mg) en diclorometano (1,5 mL) se le añadió hidrocloreto de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (40 mg) y 4-(dimetilamino)piridina (26 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando 1/4 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título.
- 40

Ejemplo 30E

- 45 ácido 3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-(tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilo]piridin-2-carboxílico

- [0324] El Ejemplo 30D (37 mg) se disolvió en diclorometano (1,5 mL) y ácido trifluoroacético (1,5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró y se trituró con éter dietílico (5 mL) para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 13,20 (s ancho, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,56 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,02(t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,92(s ancho, 3H), 1,64 (d ancho, 3H), 1,54 (m ancho, 9H).
- 50

- 55 Ejemplo 31

ácido 3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)il]piridin-2-carboxílico

- 60 Ejemplo 31A

éster terc-butílico de ácido 3-(5-metil-1-tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-1-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-6-[8-(tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]piridin-2-carboxílico

[0325] El compuesto del título se preparó sustituyendo tiazolo[4,5-c]piridin-2-amina por tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-amina en el Ejemplo 30D.

Ejemplo 31B

5 ácido 3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-(tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilo]piridin-2-carboxílico

10 [0326] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 31A por el Ejemplo 30D en el Ejemplo 30E. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 13,34 (s ancho, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,92 (s ancho, 3H), 1,64 (d ancho, 3H), 1,54 (m ancho, 9H).

Ejemplo 32

15 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3,5-dimetiltriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

Ejemplo 32A

20 1-((3,5-dimetiltriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)metil)-1H-pirazol

[0327] El compuesto del título se preparó sustituyendo (3,5-dimetiladamantan-1-il)metanol por 1-adamantanometanol y pirazol por 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2 dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el Ejemplo 2A.

25 Ejemplo 32B

1-((3,5-dimetiltriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)metil)-5-metil-1H-pirazol

30 [0328] A una solución del Ejemplo 32A (2,44 g) en tetrahidrofurano (25 mL)/tolueno (25 mL) se le añadió n-butil-litio (7,49 mL) a -40°C. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos cuando se añadió CH₃I (1,873 mL) y la agitación se continuó durante 2 horas a -40°C. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, concentró y purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 0%-15%/hexanos).

35 Ejemplo 32C

3-bromo-1-((3,5-dimetiltriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)metil)-5-metil-1H-pirazol

40 [0329] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 32B por el Ejemplo 3B en el Ejemplo 3C.

Ejemplo 32D

45 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((3,5-dimetiltriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

[0330] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 32C por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 4C.

Ejemplo 32E

50 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3,5-dimetiltriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

55 [0331] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 32D por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,88 (d, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,33 (s, 2H), 1,24 (s, 4H), 1,21-0,98 (m, 6H), 0,78 (s, 7H).

Ejemplo 33

60 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

Ejemplo 33A

4-(3-((4-yodo-1H-pirazol-1-il)metil)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)-1,1-dioxidotiormorfina

[0332] El compuesto del título se preparó sustituyendo tiormorfina-1,1-dióxido por metanol en el Ejemplo 7B.

5 Ejemplo 33B

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

10 [0333] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 33A por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 4C.

Ejemplo 33C

15 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

[0334] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 33B por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,85 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,41 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,88 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 2,72(m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,21 (m, 4H), 1,61 (m, 12H)

20

Ejemplo 34

25 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-ciano-2-metil-1-[2-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il) etil]-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 34A

30 5-ciano-2-metil-1-[2-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)etil]-1H-pirrol

[0335] El compuesto del título se sintetizó sustituyendo el Ejemplo 23D por 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y adamantano-1-etanol por 1-adamantanometanol en el Ejemplo 2A.

35 Ejemplo 34B

éster terc-butílico de ácido 3-[5-ciano-2-metil-1-[2-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)etil]-1H-pirrol-3-il]-6-[8-(benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]piridin-2-carboxílico

40 [0336] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 34A por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20B.

Ejemplo 34C

45 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-ciano-2-metil-1-[2-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il) etil]-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico

[0337] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 34B por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62(d, 1H), 7,41-7,51 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,96-4,04 (m, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,53-1,73 (m, 12H), 1,33-1,44 (m, 2H).

50

Ejemplo 35

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[5-[5-ciano-2-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]-6-[(metilsulfonyl)carbamoil]piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida

[0338] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 23G por el Ejemplo 3F en el Ejemplo 17. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,86 (s, 1H), 11,82(s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62(d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,82(s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,94 (t, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,50-1,70 (m, 12H).

60

Ejemplo 36

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[5-[5-ciano-2-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]-6-[(ciclopropilsulfonyl)carbamoil]piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida

[0339] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 23G por el Ejemplo 3F y ciclopropanosulfonamida por metanosulfonamida en el Ejemplo 17. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,86 (s, 1H), 11,74 (s, 1H), 8,02(d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62(d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,82(s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,74-2,84 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,52-1,68 (m, 12H), 0,99-1,05 (m, 2H), 0,87 - 0,95 (m, 2H).

Ejemplo 37

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-(1-[[3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[(metilsulfonyl)carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida

[0340] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 16G por el Ejemplo 3F en el Ejemplo 17. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,86 (br. S, 1H), 11,81 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,12(s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,02(m, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,49 (m, 12H).

Ejemplo 38

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-metoxi-5,7-dimetiltriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

Ejemplo 38A

ácido 5-bromo-3,7-dimetiltriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano-1-carboxílico

[0341] En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se enfrió bromo (3 mL) a 0°C y se añadió hierro (0,56 g). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió ácido 3,5-dimetiladamantano-1-carboxílico (0,5 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la adición de hielo y HCl acuoso 6 N (10 mL), se añadieron acetato de etilo (20 mL) y Na₂SO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de Na₂SO₃ (50 ml, 3 x) y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la eliminación del disolvente, el producto se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 38B

5-bromo-3,7-dimetiltriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetanol

[0342] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 38A por ácido 3,5,8-trimetil-1-adamantanocarboxílico en el Ejemplo 9A.

Ejemplo 38C

1-(5-bromo-3,7-dimetiltriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)-1H-pirazol

[0343] El compuesto del título se preparó sustituyendo pirazol por 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y el Ejemplo 38B por 1-adamantanometanol en el Ejemplo 2A.

Ejemplo 38D

1-(5-metoxi-3,7-dimetiltriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)-1H-pirazol

[0344] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 38C por el Ejemplo 7A en el Ejemplo 7B.

Ejemplo 38E

1-(5-metoxi-3,7-dimetiltriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)-5-metil-1H-pirazol

[0345] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 38C por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3B.

Ejemplo 38F

4-bromo-1-(5-metoxi-3,7-dimetiltriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)-5-metil-1H-pirazol

[0346] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 38E por el Ejemplo 3B en el Ejemplo 3C.

Ejemplo 38G

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-(5-metoxi-3,7-dimetiltriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

5 [0347] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 38F por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 4C.

Ejemplo 38H

10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-(5-metoxi-3,7-dimetiltriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

15 [0348] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 38G por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,84 (s ancho, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42(m, 5H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,82(s, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,34 (s, 2H), 1,12(m, 10H), 0,85 (s, 6H).

Ejemplo 39

20 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-(1-[[3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[(morfolin-4-ilsulfonil)carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida

25 [0349] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 16G por el Ejemplo 3F y morfolin-4-sulfonamida por metanosulfonamida en el Ejemplo 17. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,85 (s ancho, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,02(d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,44 (m, 5H), 7,27 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,12(m, 4H), 3,08 (s, 3H), 3,02(t, 2H), 2,12(m, 5H), 1,48 (m, 12H).

Ejemplo 40

30 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[5-(1-[[3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[[trifluorometil]sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida

35 [0350] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 16G por el Ejemplo 3F y trifluorometanosulfonamida para metanosulfonamida en el Ejemplo 17. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,84 (s ancho, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,92(t, 2H), 3,05 (m, 5H), 2,13 (m, 5H), 1,48 (m, 12H).

Ejemplo 41

40 N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{6-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-5-(1-[[3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida

45 [0351] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 16G por el Ejemplo 3F y ciclopropanosulfonamida por metanosulfonamida en el Ejemplo 17. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,86 (s ancho, 1H), 11,74 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62(d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 2,11 (m, 5H), 1,50 (m, 12H), 0,96 (m, 4H).

Ejemplo 42

50 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-cloro-1-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

Ejemplo 42A

55 5-cloro-1-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil]-1H-pirazol

[0352] El compuesto del título se preparó sustituyendo hexacloroetano por yodometano en el Ejemplo 3B.

Ejemplo 42B

60 4-bromo-5-cloro-1-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil]-1H-pirazol

[0353] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 42A por el Ejemplo 3B en el Ejemplo 3C.

Ejemplo 42C

éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-cloro-1-[tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

5 [0354] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 42B por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20B.

Ejemplo 42D

10 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-cloro-1-[tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

15 [0355] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 42C por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,85 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62(d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,51-7,43 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 4,98 (s ancho, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,02(t, 2H), 1,93 (s ancho, 3H), 1,68-1,50 (m, 12H).

Ejemplo 43

20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 43A

25 ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxílico

30 [0356] A una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxílico (2,25 g) y tetrametiletilendiamina (1,347 mL) en tetrahidrofurano (40 mL) se le añadió gota a gota t-butil-litio (1,6 M, 15,21 mL) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 40 minutos. A la mezcla resultante se le añadió yodometano (5,07 mL) gota a gota y la mezcla se agitó a -78°C durante 3 horas, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (150 mL), se lavó con salmuera (40 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 10%/diclorometano).

Ejemplo 43B

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

40 [0357] Se agitó una mezcla del Ejemplo 43A (400 mg), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio, 714 mg), trietilamina (0,383 mL) y benzo[d]tiazol-2-amina (247 mg) en diclorometano (10 mL) durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con salmuera (30 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1).

Ejemplo 43C

N-(benzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida

50 [0358] Una solución de Ejemplo 43B (150 mg) en diclorometano (10 mL) se trató con TFA (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 30°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, diclorometano/metanol = 10/1).

Ejemplo 43D

55 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-bromopicolinato de metilo

60 [0359] Una solución del Ejemplo 43C (1 g), 3-bromo-6-fluoropicolinato de metilo (0,715 g) y trietilamina (0,775 mL) en 12 ml de DMSO se calentó a 70°C durante la noche seguido de calentamiento a 105°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó 3 veces con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 5-25%/hexanos).

Ejemplo 43E

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de metilo

5 [0360] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 43D por el Ejemplo 4A y el Ejemplo 3D por el Ejemplo 4B en el Ejemplo 4C.

Ejemplo 43F

10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

15 [0361] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 43E por el Ejemplo 14A en el Ejemplo 14B. RMN H¹ (dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,67 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,51-7,39 (m, 3H), 7,34 (dt, 3H), 6,77 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,11-3,96 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,66-3,54 (m, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,67 (s, 1H), 1,63 (s, 2H), 1,58 (s, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,41 (d, 3H).

Ejemplo 44

20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-1,1-dideutero-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 44A

25 ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-1,1-dideutero-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxílico

[0362] A una solución en tetrahidrofurano (40 mL) de ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxílico (5 g) y tetrametiletildiamina (2,99 mL) se le añadió gota a gota t-butil-litio (1,7 M, 39,4 mL) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 3 horas. A la mezcla resultante, se le añadió D₂O (0,979 mL) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Este procedimiento se repitió sobre la misma sustancia 5 veces.

Ejemplo 44B

35 8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,1-dideutero-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-carboxilato de terc-butilo

[0363] Una mezcla de trietilamina (1,753 g), hexafluorofosfato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-iloxi)tripirrolidin-1-ilfosfonio (V) (4,51 g), el Ejemplo 44A (2,42 g) y benzo[d]tiazol-2-amina (1,952 g) en diclorometano (50 mL) se agitó durante la noche a 30°C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 30%~50%/éter de petróleo).

Ejemplo 44C

45 N-(benzo[d]tiazol-2-il)-1,1-dideutero-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida

[0364] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 44B por el Ejemplo 43B en el Ejemplo 43C.

Ejemplo 44D

50 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,1-dideutero-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-il)-3-bromopicolinato de terc-butilo

[0365] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 44C por el Ejemplo 43C en el Ejemplo 43D.

55 Ejemplo 44E

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)(1,1-dideutero-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilato de metilo

60 [0366] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 44D por el Ejemplo 4A y el Ejemplo 3D por el Ejemplo 4B en el Ejemplo 4C.

Ejemplo 44F

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)(1,1-²H₂)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

5 [0367] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 44E por el Ejemplo 14A en el Ejemplo 14B. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,79 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62(d, 1H), 7,52-7,40 (m, 3H), 7,36 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,02(s, 1H), 3,89 (dd, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,92(s, 3H), 1,67 (s, 1H), 1,63 (s, 2H), 1,57 (s, 2H), 1,52(s, 6H).

Ejemplo 45

10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-(2-metoxietoxi)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 45A

15 1-(5-(2-metoxietoxi)-3,7-dimetiltríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)-1H-pirazol

[0368] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 26A por el Ejemplo 7A y 2-metoxietanol por metanol en el Ejemplo 7B.

20 Ejemplo 45B

1-((5-2-metoxietoxi)-3,7-dimetiltríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)-5-metil-1H-pirazol

25 [0369] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 45A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3B.

Ejemplo 45C

30 4-bromo-1-((5-2-metoxietoxi)-3,7-dimetiltríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)-metil-1H-pirazol

[0370] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 45B por el Ejemplo 3B en el Ejemplo 3C.

Ejemplo 45D

35 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-(5-(2-metoxietoxi)-3,7-dimetiltríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

[0371] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 45C por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 4C.

40 Ejemplo 45E

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-(5-(2-metoxietoxi)-3,7-dimetiltríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

45 [0372] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 45D por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,86 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62(d, 1H), 7,42(m, 5H), 7,28 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,11 (m, 5H), 1,50 (m, 12H).

Ejemplo 46

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

Ejemplo 46A

55 ciclooctanocarboxilato de metilo

60 [0373] A una solución de ciclooctanocarbaldehído (5,0 g) en metanol (300 mL) se le añadió Oxone (22 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y se lavó con HCl acuoso 1 N, agua, y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto.

Ejemplo 46B

1-(2-metoxietil)ciclooctanocarboxilato de metilo

[0374] A una solución enfriada (-78°C) de diisopropilamido de litio (2,0 M, 20 mL) en tetrahidrofurano (20 mL) se le añadió el Ejemplo 46A (5,27 g) en tetrahidrofurano (20 mL). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y se añadió a la mezcla una solución de 1-bromo-3-metoxipropano (4,3 g) en tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla se agitó durante la noche y se dejó que la temperatura se templara a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso y se extrajo con acetato de etilo (300 mL) y se lavó con agua (3x) y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y concentración del disolvente proporcionaron el producto bruto que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Ejemplo 46C

(1-(2-metoxietil)ciclooctil)metanol

[0375] Se añadió gota a gota una disolución del Ejemplo 46B (6,5 g) en éter (50 mL) a una suspensión de LiAlH₄ (10,2 g) en éter (60 mL). Una vez que se terminó la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante 90 minutos, se enfrió a 0°C y se añadió lentamente NaOH 2 N acuoso (50 mL). Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 46D

1-((1-(2-metoxietil)ciclooctil)metil)-1 H-pirazol

[0376] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 46C por 1-adamantanometanol y 1H-pirazol por 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el Ejemplo 2A.

Ejemplo 46E

1-((1-(2-metoxietil)ciclooctil)metil)-5-metil-1H-pirazol

[0377] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 46D por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3B.

Ejemplo 46F

4-yodo-1-((1-(2-metoxietil)ciclooctil)metil)-5-metil-1H-pirazol

[0378] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 46E por el Ejemplo 16D en el Ejemplo 16E.

Ejemplo 46G

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

[0379] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 46F por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 4B, a continuación, sustituyendo ese producto por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ: ppm 12,85 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,40 (m, 6 H), 7,29 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,44 (t, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,34 (m, 16H).

Ejemplo 47

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-ciano-3-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilamino]fenil]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 47A

2-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilamino)-6-bromo-benzonitrilo

[0380] 2-Bromo-6-fluorobenzonitrilo (300 mg) y 1-adamantano (295 mg) se añadieron a dimetilsulfóxido (5 mL). La solución se agitó hasta que los reactivos se hubieron disueltos. A continuación se calentó la solución en un reactor de microondas (Biotage) a 180°C durante 20 minutos. La solución se añadió a éter etílico, y se lavó con HCl acuoso 1 M tres veces, y se lavó con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 5% (hexanos) para proporcionar el producto.

Ejemplo 47B

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-ciano-3-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]^{3,7}dec-1-ilamino]fenil}piridin-2-carboxilato de terc-butilo

5 [0381] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 47A por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20B.

Ejemplo 47C

10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-ciano-3-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]^{3,7}dec-1-ilamino]fenil}piridin-2-carboxílico

15 [0382] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 47B por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,49-7,29 (m, 6H), 7,06 (dd, 1H), 7,02(d, 1H), 6,52(d, 1H), 5,01 (s ancho, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,10 (s ancho, 3H), 1,98 (s ancho, 6H), 1,68 (m, 6H).

Ejemplo 48

20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-ciano-3-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]^{3,7}dec-1-ilsulfanil]fenil}piridin-2-carboxílico

Ejemplo 48A

25 2-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]^{3,7}dec-1-ilsulfanil)-6-bromo-benzonitrilo

30 [0383] El 1-adamantanotiol (278 mg) se disolvió en dimetilsulfóxido (10 mL). Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 42 mg), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió 2-bromo-6-fluorobenzonitrilo (300 mg) y la solución se calentó a 130°C durante 1 hora. La solución se enfrió, se añadió a éter dietílico, se lavó con HCl acuoso 1 M tres veces, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó a vacío para producir el compuesto del título.

Ejemplo 48B

35 éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-ciano-3-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]^{3,7}dec-1-ilsulfanil]fenil}piridin-2-carboxílico

[0384] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 48A por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20B.

Ejemplo 48C

40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-ciano-3-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]^{3,7}dec-1-ilsulfanil]fenil}piridin-2-carboxílico

45 [0385] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 48B por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,86 (s ancho, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,68-7,60 (m, 3H), 7,49-7,32(m, 6H), 7,08 (d, 1H), 5,04 (s ancho, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,00 (s ancho, 3H), 1,83 (s ancho, 4H), 1,79-1,72(m, 2H), 1,60 (m, 6H).

Ejemplo 49

50 ácido 6-[8-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]^{3,7}dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 49A

55 éster terc-butílico de ácido 6-[8-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]^{3,7}dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

60 [0386] El compuesto del título se preparó sustituyendo imidazo[1,2-a]piridin-2-amina por tiazolo[4,5-b]piridin-2-amina en el Ejemplo 30D.

Ejemplo 49B

ácido 6-[8-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]-dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

5 [0387] El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 49A por el ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,66 (s ancho, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,72(d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,42(d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,93 (s ancho, 3H), 1,65 (d ancho, 3H), 1,54 (m ancho, 9H).

Ejemplo 50

10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-[[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]-dec-1-ilcarbonil]amino]fenil)piridin-2-carboxílico

Ejemplo 50A

15 *N*-(3-bromo-2-metilfenil)triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano-1-carboxamida

20 La 3-bromo-2-metilaniolina (800 mg) y diisopropiletilamina (1,667 mg) se añadieron a diclorometano (12 mL). Se añadió cloruro de 1-adamantanocarbonilo (940 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se diluyó con acetato de etilo al 50% (hexanos), se lavó tres veces con HCl acuoso 1 M, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El volumen de disolvente se redujo parcialmente a vacío, y el material sólido precipitó de la solución, que se aisló mediante filtración para proporcionar el compuesto del título.

25 Ejemplo 50B

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-[[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]-dec-1-ilcarbonil]amino]fenil)piridin-2-carboxilato de terc-butilo

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 50A por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20B.

Ejemplo 50C

35 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-[[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]-dec-1-ilcarbonil]amino]fenil)piridin-2-carboxílico

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 50B por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,86 (s ancho, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,49-7,32 (m, 5H), 7,17-7,09 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 4,99 (s ancho, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,00 (s ancho, 3H), 1,90 (s ancho, 9H), 1,69 (s ancho, 6H).

Ejemplo 51

45 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-[[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]-dec-1-ilsulfamoil]fenil)piridin-2-carboxílico

Ejemplo 51A

50 3-bromo-2-metil-*N*-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]-dec-1-il)bencenosulfonamida

55 El cloruro de 3-bromo-2-metilbenceno-1-sulfonilo (300 mg) y 1-adamantanamina (185 mg) se disolvieron en diclorometano (4 mL). Se añadió diisopropiletilamina (432 mg), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se diluyó con de acetato de etilo al 70% (hexanos), se lavó tres veces con HCl acuoso 1 M, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, se eliminó el disolvente para proporcionar el producto.

Ejemplo 51B

60 éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-[[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]-dec-1-ilcarbonil]amino]fenil)piridin-2-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 51A por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20B.

Ejemplo 51C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilsulfamoil]fenil)piridin-2-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 51B por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,86 (s ancho, 1H), 12,58 (s ancho, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,51-7,30 (m, 6H), 7,24 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,01 (s ancho, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,32 (s ancho, 3H), 1,91 (m, 3H), 1,70 (m, 6H), 1,58-1,44 (m, 6H).

Ejemplo 52

10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilcarbamil]amino}fenil)piridin-2-carboxílico

Ejemplo 52A

15 *N*-(3-bromo-2-metilfenil)-*N*-metiltriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano-1-carboxamida

20 La 3-bromo-*N*,2-dimetilanilina (300 mg) y diisopropiletilamina (581 mg) se añadieron a 1,2-dicloroetano (5 mL). Se añadió cloruro de 1-adamantanocarbonilo (328 mg) y la solución se calentó a 50°C durante tres días. La solución se diluyó con acetato de etilo al 70% (hexanos), se lavó tres veces con HCl acuoso 1 M, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10% (hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

25 Ejemplo 52B

éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilcarbamil]amino}fenil)piridin-2-carboxílico

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 52A por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20B.

Ejemplo 52C

35 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilcarbamil]amino}fenil)piridin-2-carboxílico

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 52B por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,50-7,32 (m, 5H), 7,24-7,14 (m, 2H), 7,04 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,00 (s ancho, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,82-1,71 (m, 6H), 1,61-1,41 (m, 9H).

Ejemplo 53

45 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-[(3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

Ejemplo 53A

50 1-(5-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-3,7-dimetiltriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 26A por el Ejemplo 7A y (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol para el metanol en el Ejemplo 7B.

Ejemplo 53B

55 1-(5-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-3,7-dimetiltriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 53A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3B.

60 Ejemplo 53C

4-bromo-1-(5-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-3,7-dimetiltriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 53B por el Ejemplo 3B en el Ejemplo 3C.

Ejemplo 53D

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-(5-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-3,7-dimetiltriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 53C por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 4C.

Ejemplo 53E

10 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 53D por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,84 (br. S, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,22 (m, 6H), 3,01 (t, 2H), 2,11 (m, 5H), 1,51 (m, J= 4,00 Hz, 15H).

Ejemplo 54

20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-metil-3-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilcarbamoil]fenil]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 54A

25 cloruro de 3-bromo-2-metil-benzoilo

30 Se añadió ácido 3-bromo-2-metilbenzoico (2,000 mg) a diclorometano (50 mL) y N,N-dimetilformamida (1 mL). Se añadió cloruro de oxalilo (649 mg) y la solución se agitó durante tres minutos. La mezcla se lavó con HCl acuoso 1 M tres veces, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó a vacío para producir el producto.

Ejemplo 54B

35 3-bromo-2-metil-N-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-adamananamina por 3-bromo-2-metilanilina y el Ejemplo 54A por cloruro de 1-adamantanocarbonilo en el Ejemplo 50A.

Ejemplo 54C

40 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-metil-3-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilcarbamoil]fenil]piridin-2-carboxilato de terc-butilo

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 54B por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20B.

Ejemplo 54D

50 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-metil-3-[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilcarbamoil]fenil]piridin-2-carboxílico

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 54C por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,50-7,32 (m, 5H), 7,17 a 7,14 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,99 (s ancho, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,04 (s ancho, 12H), 1,64 (s ancho, 6H).

Ejemplo 55

60 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil]amino}fenil)piridin-2-carboxílico

Ejemplo 55A

3-bromo-N,2-dimetil-N-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)anilina

El Ejemplo 52A (232 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL) y se añadió borano (1 M en tetrahidrofurano, 2,6 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se inactivó lentamente con metanol. Se añadió HCl acuoso (4 M, 6 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. El pH se ajustó a 9 con carbonato de sodio y la solución se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración el disolvente se retiró al vacío para producir el producto.

Ejemplo 55B

éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil]amino}fenil)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 55A por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20B.

Ejemplo 55C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil]amino}fenil)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 55B por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,89 (s ancho, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,50-7,32 (m, 5H), 07/20 a 07/05 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,98 (s ancho, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,77 (s ancho, 2H), 2,61 (s ancho, 3H), 2,07 (s ancho, 3H), 1,87 (s ancho, 3H), 1,66-1,50 (m, 6H), 1,43 (s ancho, 6H).

Ejemplo 56

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[2-(2-metoxietil)triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

Ejemplo 56A

triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano-2-carboxilato de metilo

A una solución de ácido adamantano-2-carboxílico 1 (0,486 g, 2,70 mmoles) en acetato de etilo (10 mL)/metanol (5 mL) se le añadió gota a gota (trimetilsilil) diazometano (1,348 ml, 2,70 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice 40 g, acetato de etilo al 0%-30%/hexanos).

Ejemplo 56B

2-(2-metoxietil) triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano-2-carboxilato de metilo

A una solución del Ejemplo 56A (0,314 g) en tetrahidrofurano (5 mL) se le añadió gota a gota diisopropilamiduro de litio (1,401 mL) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos y se añadió 2-bromoetilmetileter (0,562 g). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (2 mL), y se extrajo con éter. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice 40 g, acetato de etilo al 0%-30%/hexanos).

Ejemplo 56C

[2-(2-metoxietil)triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-il]metanol

A una solución del Ejemplo 56B (135 mg) en tetrahidrofurano (5 mL) se le añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (0,535 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 14 horas y se añadió cuidadosamente hidróxido de sodio (0,324 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos, se filtró y se concentró.

Ejemplo 56D

1-[[2-(2-metoxietil)triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-il]metil]-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56C por 1-adamantanometanol y pirazol por 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el Ejemplo 2A.

Ejemplo 56E

4-bromo-1-[[2-(2-metoxietil)tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-il]metil]-1H-pirazol

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56D por el Ejemplo 3B en el Ejemplo 3C.

Ejemplo 56F

10 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-[[2-(2-metoxietil)tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-il]metil]-1H-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56E por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 4C.

Ejemplo 56G

15 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[2-(2-metoxietil)tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56F por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,35 (dd, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,47 (d, 2H), 3,29 - 3,22 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 2,33-2,24 (m, 2H), 2,01 (d, 2H), 1,90 (s, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,67 (s, 2H), 1,56 (dd, 8H).

Ejemplo 57

25 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 57A

30 1-(azidometil)tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

35 El 1-adamantanometanol (500 mg) se disolvió en diclorometano (15 mL). La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió trietilamina (0,587 mL), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,258 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 0°C, después se transfirió a un embudo separador y se lavó con HCl acuoso 1 N (15 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (15 mL) y salmuera (15 mL). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Una porción del mesilato bruto resultante (293 mg) y azida de sodio (390 mg) se combinaron en N,N-dimetilformamida (1,2 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante la noche, después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (3 x 15 mL) y agua (20 mL). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 57B

45 1-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-5-metil-4-(tributilestannil)-1H-1,2,3-triazol

50 El Ejemplo 57A (224 mg), tributil-n-propinilestaño (390 mg) y tolueno (2 mL) se combinaron en un recipiente de reacción sellado y se calentaron a 130°C durante la noche. La mezcla de reacción se puso encima de una columna y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-15% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 57C

55 6-amino-3-bromopicolinato de metilo

60 A una solución de ácido 6-amino-3-bromopicolínico (30 g) en acetato de etilo (300 mL) y metanol (300 mL) se añadió TMS-diazometano (70 ml, 2 M en hexanos) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días. La mezcla se concentró, se recogió en éter (500 mL) y se lavó con una solución acuosa de Na₂CO₃ (dos veces), después se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 57D

3-bromo-6-fluoropicolinato de metilo

A una solución de terafluoroborato de nitrosonio (17,8 g) en diclorometano (100 mL) a 5°C se le añadió el Ejemplo 57C (26,1 g) en diclorometano (250 mL) durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos a 5°C, y se dejó que se templara a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con tampón de pH 7 (100 mL), y se neutralizó con carbonato de potasio sólido. La mezcla resultante se extrajo con éter (dos veces), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 1-10% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 57E

3-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-6-fluoropicolinato de metilo

El Ejemplo 57B (333 mg), el Ejemplo 57D (178 mg) y PdCl₂(PPh₃)₂ (22 mg) se combinaron en un tubo sellado con N,N-dimetilformamida (1,3 mL) y la mezcla se roció con nitrógeno y después se calentó a 100°C durante la noche. Se añadieron una solución acuosa saturada de KF (2 mL) y acetato de etilo (2 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora, y se filtró a través de tierra de diatomeas, enjuagando la torta de filtro con acetato de etilo (20 mL). El producto filtrado se colocó en un embudo de separación y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice utilizando acetato de etilo al 0-50% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 57F

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)picolinato de metilo

El Ejemplo 1C (110 mg), el Ejemplo 57E (93 mg) y carbonato de cesio (394 mg) se combinaron en DMSO (1,2 mL) y la mezcla se calentó a 65°C durante la noche. Después, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (3 x 10 mL) y agua (10 mL). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron, después se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida utilizando acetato de etilo al 0-70% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 57G

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El Ejemplo 57F (83 mg) se disolvió en dioxano (1 mL) y se añadió LiOH (1 M en agua, 0,616 mL). La mezcla se calentó a 60°C durante 3 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con NaH₂PO₄ 1N (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (tres veces). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con metanol al 0-10% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,68-12,90 (m ancho, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,42-7,51 (m, 2H), 7,31-7,41 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,89-3,97 (m, 4H), 3,02 (t, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,53-1,69 (m, 6H), 1,52 (s, 6H).

Ejemplo 58

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-1-[[3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-2-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

Ejemplo 58A

3-yodo-5-ciano-1-[[3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-2-metil-1H-pirrol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el 3-metoxiadamantano-1-metanol por adamantano-1-etanol y el Ejemplo 23D por 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan -2-il)-1H-pirazol en el Ejemplo 2A.

Ejemplo 58B

éster terc-butílico de ácido 6-[8-(benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-[5-ciano-1-(3-metoxiadamantan-1-ilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 58A por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20B.

Ejemplo 58C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-1-[[3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-2-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 58B por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,18 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,40-1,65 (m, 12H).

Ejemplo 59

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 59A

1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-4-cloro-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 13, parte A por 1-adamantanometanol y 4-cloro-1H-pirazol por 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el Ejemplo 2A.

Ejemplo 59B

1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-4-cloro-5-metil-1H-pirazol

Una solución de Ejemplo 59A (0,25 g) en tetrahidrofurano (3 mL) se enfrió a -78°C, se añadió gota a gota butilo litio (0,48 mL). Se añadió tetrahidrofurano adicional (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78°C. A la mezcla de reacción se le añadió yodometano (0,08 mL) en una porción y se dejó que la solución se calentara a 0°C. Después de 30 minutos, la reacción se diluyó con éter (50 mL), se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo de 3% a 20%/hexanos proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 59C

1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-5-metil-2-il)-1H-pirazol

Una solución de Ejemplo 59B (0,13 g), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,13 mL), trietilamina (0,20 mL), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,04 g) y cloruro de bis(benzonitrilo)paladio (II) (6 mg) se calentó en dioxano (2,5 mL) a 105°C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y la concentración, la cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo de 1,5% a 15%/hexanos proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 59D

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

Una solución de una razón 1:1 de dioxano y agua se desgasificó con nitrógeno durante 45 minutos. Esta solución (5 mL) se añadió al Ejemplo 1E (0,31 g), Ejemplo 59C (0,22 g), fosfato de potasio (0,41 g), aducto con cloroformo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,014 g) y 1,3,5,7-tetrametil-6-tetradecano-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (0,023 g). La mezcla se desgasificó y se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (tres x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo de 5% a 100%/hexanos proporcionó el éster deseado. El éster se disolvió en diclorometano (0,5 mL), y se añadió TFA (0,5 mL) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se cargó en gel de sílice y se eluyó con un gradiente de metanol de 1% a 4%/diclorometano para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ: ppm 12,84 (s, 1H), 8,07-7,99 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53-7,40 (m, 3H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,93-3,82 (m, 4H), 3,01 (t, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (s, 2H), 1,86-1,65 (m, 4H), 1,56 (m, 6H).

Ejemplo 60

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-ciano-3-(triciticlo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-

ilsulfonil)fenil]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 60A

5 2-bromo-6-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-iltio)benzonitrilo

A una solución de adamantanotiol (1,01 g) en NaH, se le añadió N,N-dimetilacetamida (20 mL) a temperatura ambiente (0,24 g, 60% en aceite mineral) y la reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió 2-fluoro-6-bromobenzonitrilo (1 g) y la mezcla se calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con éter (400 mL), y la mezcla se lavó tres veces con solución de NaOH 1 M y una vez con salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto que se recogió para la siguiente etapa sin purificación.

Ejemplo 60B

15 2-bromo-6-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilsulfonil)benzonitrilo

Una mezcla de Ejemplo 60A (1,73 g) y ácido m-cloroperoxibenzoico (2,46 g) en 1,2-dicloroetano (50 mL) se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con éter (300 mL), se lavó dos veces con una solución de Na₂CO₃, y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 2-50% en hexanos para proporcionar el producto deseado.

Ejemplo 60C

25 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(2-ciano-3-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilsulfonil)fenil)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 60B por el Ejemplo 19A y el Ejemplo 4B por el Ejemplo 3D en el Ejemplo 19B.

Ejemplo 60D

35 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-ciano-3-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilsulfonil)fenil]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 60C por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,65 (s ancho, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,10 (m, 3H), 1,88 (s, 6H), 1,61 (m, 6H).

Ejemplo 61

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

Ejemplo 61A

N-ciclooctil-4-yodo-3-metilpiridin-2-amina

50 La 2-fluoro-4-yodo-3-metilpiridina (700 mg) en ciclooctanamina (3,8 g) se calentó a 130°C durante la noche, se enfrió y se diluyó con diclorometano. La mezcla resultante se cargó en un cartucho de gel de sílice, eluyendo con diclorometano al 0-100% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 61B

55 N-ciclooctil-4-yodo-N,3-dimetilpiridin-2-amina

El Ejemplo 61A (150 mg), Cs₂CO₃ (142 mg) y CH₃I (0,027 mL) en N,N-dimetilacetamida (2 mL) se agitó a 38°C durante la noche. se añadieron más CH₃I (0,5 mL) e hidruro de sodio (52,3 mg, 60% en aceite mineral). La mezcla resultante se agitó a 39°C durante 2 días, se inactivó con agua y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC Prep utilizando el sistema Gilson eluyendo con acetonitrilo al 20-80% en TFA al 0,1% /agua para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 61C

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2'-(ciclooctil(metil)amino)-3'-metil-3,4'bipiridin-2-carboxilato de *terc*-butilo

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 61B por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20B.

Ejemplo 61D

10 ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2'-(ciclooctil(metil)amino)-3'-metil-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 61C por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,88 (s, 2H), 8.1 a 8.7 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,43-7,50 (m, 2H), 7,32 -7,41 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,36-1,87 (m, 15 H).

Ejemplo 62

20 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 62A

25 1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-ilmetil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 10A por 1-adamantanometanol y pirazol por 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el Ejemplo 2A.

Ejemplo 62B

30 5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-ilmetil)-1H-pirazol

35 A una solución del Ejemplo 62A (0,192 g, 0,888 mmoles) en tetrahidrofurano (1 mL)/tolueno (1 mL) se le añadió *n*-butil-litio (1,6 M, 0,721 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos. A continuación, se añadió CH₃I (0,166 mL) y la agitación continuó durante 3 horas a 0°C. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con éter dietílico, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró.

Ejemplo 62C

40 4-bromo-5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-ilmetil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 62B por el Ejemplo 3B en el Ejemplo 3C.

Ejemplo 62D

45 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 62C por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 4C.

Ejemplo 62E

55 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 62D por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53-7,40 (m, 3H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,13 (d, 2H), 3,91-3,85 (m, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,18 (t, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,00 (d, 2H), 1,90-1,73 (m, 4H), 1,74-1,59 (m, 6H), 1,53 (d, 2H).

Ejemplo 63

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({3-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 63A

1-({3-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il}metil)-1H-pirazol

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 26A por el Ejemplo 7A y 2-(2-metoxietoxi)etanol por metanol en el Ejemplo 7B.

Ejemplo 63B

10 1-({3-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il}metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 63A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3B.

Ejemplo 63C

15 4-bromo-1-({3-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il}metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 63B por el Ejemplo 3B en el Ejemplo 3C, con la modificación de que el compuesto del título se purificó mediante RP-HPLC en un sistema Gilson, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo de 20% a 100% en agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1% v/v.

Ejemplo 63D

25 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-[1-({3-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 63C por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 4C.

Ejemplo 63E

30 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({3-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 63D por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,84 (s ancho, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,36 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,02 (t, 2H), 2,10 (m, 5H), 1,54 (m, 12H).

Ejemplo 64

40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-il]carbamoil}fenil)piridin-2-carboxílico

Ejemplo 64A

45 3-bromo-N,2-dimetil-N-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-il)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo N-adamantan-2-il-N-metil-amina para 1 adamantanamina y cloruro de 3-bromo-2-metilbenzilo por cloruro de 1-adamantanocarbonilo en el Ejemplo 50A.

Ejemplo 64B

55 éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-il]carbamoil}fenil)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 64A por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20B.

Ejemplo 64C

60 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-il]carbamoil}fenil)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 64B por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,50-7,32 (m, 6H), 7,20 (t, 1H), 7,08-6,95 (m,

2H), 4,99 (s ancho, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,94 (s ancho, 3H), 2,22 (s ancho, 3H), 2,05-1,60 (m, 15H).

Ejemplo 65

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

Ejemplo 65A

10 1-((5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclooctanol

15 A una solución fría (-78°C) de n-butil-litio (10 ml, 2,5 M) en tetrahidrofurano (20 mL) se le añadió 1,5-dimetil-1H-pirazol (2,0 g) en tetrahidrofurano (10 mL) gota a gota a través de una jeringa. Después de 1 hora, se añadió gota a gota ciclooctanona (2,63 g) en tetrahidrofurano (5 mL) y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó por la adición de una solución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo adicional. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

20 Ejemplo 65B

5-metil-1-((1-(2-(metilsulfonyl)etoxi)ciclooctil)metil)-1H-pirazol

25 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 200 mg) a una solución agitada del Ejemplo 65A (667 mg) en tetrahidrofurano (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la adición de metilvinilsulfona (1,27 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió NH₄Cl acuoso para detener la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (tres veces) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El producto filtrado se concentró para proporcionar el producto bruto.

30 Ejemplo 65C

4-yodo-5-metil-1-((1-(2-(metilsulfonyl)etoxi)ciclooctil)metil)-1H-pirazol

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 65B por el Ejemplo 16D en el Ejemplo 16E.

Ejemplo 65D

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

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 65C por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 4B, a continuación, sustituyendo ese producto del Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42 (m, 6 H), 7,31 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,89 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,15 (m, 3H), 1,58 (m, 14 H).

Ejemplo 66

50 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)-3-[5-metil-1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 66A

55 1-(azidometil)-2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decil)metanol por 1-adamantanometanol en el Ejemplo 57A.

Ejemplo 66B

60 1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-5-metil-4-(tributilestannil)-1H-1,2,3-triazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 66A por el Ejemplo 57A en el Ejemplo 57B.

Ejemplo 66C

3-bromo-6-fluoropicolinato de terc-butilo

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido 3-bromo-6-fluoropicolínico por ácido 3-bromo-6-cloropicolínico en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 66D

- 10 3-(1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-6-fluoropicolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 66B por el Ejemplo 57B y el Ejemplo 66C por el Ejemplo 57D en el Ejemplo 57E.

- 15 Ejemplo 66E

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)picolinato de terc-butilo

- 20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 66D por el Ejemplo 57E en el Ejemplo 57F.

Ejemplo 66F

- 25 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)picolinato

- 30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 66E por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 12,72 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,59-7,67 (m, 2H), 7,41-7,51 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,93 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 2H), 1,68-1,84 (m, 4H), 1,51-1,66 (m, 6H).

Ejemplo 67

- 35 ácido 3-[5-metil-1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 67A

- 40 ácido 2-(5-bromo-6-(terc-butoxicarbonil)piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxílico

- 45 Una solución de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxilato de metilo, ácido clorhídrico (13,6 g), 3-bromo-6-cloropicolinato de terc-butilo (17,4 g) y carbonato de cesio (39 g) se agitó en N,N-dimetilacetamida (110 mL) y se calentó a 120°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 20-100% en hexanos proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 67B

- 50 3-bromo-6-(8-(tiazolo[5,4-b]piridin-ilcarbamoil-2)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de terc-butilo

- 55 El compuesto del título se preparó sustituyendo tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina por benzo[d] tiazol-2-amina y el Ejemplo 67A por ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxílico en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 67C

- 60 ácido 3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 67B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 59D. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,98 (s, 1H), 12,76 (s, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,57-7,42 (m, 3H), 7,37 (t, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,92-3,82 (m, 4H), 3,02 (t, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (s, 2H), 1,73 (m, 4H), 1,56 (m, 6H).

Ejemplo 68

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-[metil(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilcarbonil)amino]fenil)piridin-2-carboxílico

5

Ejemplo 68A

N-(3-bromo-2-metilfenil)-N-metil-2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decil-1-carboxamida

10 Una mezcla de ácido oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)-2-carboxílico (137 mg) y cloruro de oxalilo (0,132 mL) en diclorometano (3 mL) se agitó durante 4 días. Se añadieron 3-bromo-N,2-dimetilanilina (451 mg) y trietilamina (0,2 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. La mezcla se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 1-10% en hexanos para proporcionar el producto deseado.

Ejemplo 68B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(2-metil-3-(N-metil-2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decil-1-carboxamido)fenil)picolinato de terc-butilo

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 68A por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20B.

Ejemplo 68C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-[metil(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilcarbonil)amino]fenil)piridin-2-carboxílico

25

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 68B por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,65 (s ancho, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,09 (m, 2H), 6,96 (m, 3H), 4,99 (s, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,75-2,01 (m, 9H), 1,69 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,33 (m, 2H).

30

Ejemplo 69

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-[metil(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-il)sulfamoil}fenil)piridin-2-carboxílico

35

Ejemplo 69A

3-bromo-N,2-dimetil-N-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-il)benzenosulfonamida

40

El compuesto del título se preparó sustituyendo N-metiladamant-2-ilamina por 1-adamantanamina en el Ejemplo 51A.

Ejemplo 69B

éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-[metil(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-il)sulfamoil}fenil)piridin-2-carboxílico

45

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 69A por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20B.

50

Ejemplo 69C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-[metil(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-il)sulfamoil}fenil)piridin-2-carboxílico

55

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 69B por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,85 (s ancho, 1H), 12,63 (s ancho, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,49-7,34 (m, 6H), 7,31 (td, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,01 (s ancho, 2H), 3,94 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (s ancho, 2H), 1,81-1,69 (m, 9H), 1,63 (s ancho, 2H), 1,45 (d, 2H).

60

Ejemplo 70

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il-sulfonilo)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

A una solución enfriada (0°C) del Ejemplo 74B (150 mg) en diclorometano (10 mL) se le añadió ácido m-cloroperoxisbenzoico (100 mg, 77%). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso, NaHCO₃ acuoso, agua, y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, la mezcla se concentró y el producto bruto se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 20% en diclorometano para proporcionar el producto esperado. Después, el éster puro se disolvió en diclorometano/TFA (1:1, 10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la filtración, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano y se cargó en una columna y se eluyó con metanol al 5% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,40 (m, 6 H), 7,09 (d, 1H), 5,03 (s, 3H), 3,96 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,07 (m, 4H), 1,97 (m, 6 H), 1,60 (m, 6 H).

Ejemplo 71

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-ciano-2-metil-1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 71A

5-metil-1-(2-oxa-triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-hidroximetil-2-oxadaamantano por 1-adamantanometanol y 2-ciano-5-metilpirrol por 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el Ejemplo 2A.

Ejemplo 71B

4-bromo-5-metil-1-(2-oxa-triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 71A por el Ejemplo 3B en el Ejemplo 3C.

Ejemplo 71C

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

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-bromo-6-fluoropicolinato de metilo por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 71D

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

A una solución del Ejemplo 71C (500 mg), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y diclorometano (46,8 mg) y trietilamina (0,399 mL) en acetonitrilo (7 mL) y tetrahidrofurano (3,5 mL) se le añadió 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,416 mL). La mezcla se calentó a 100°C en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 30 minutos, se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con salmuera. La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 0 - 17% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 71E

éster metílico de ácido 6-[8-(benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-[5-ciano-2-metil-1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 71 D por el Ejemplo 4B y el Ejemplo 71B por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20B.

Ejemplo 71F

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-ciano-2-metil-1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 71 E del Ejemplo 72C en el Ejemplo 72D. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,86 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,42-7,50 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,85-3,92 (m, 4H), 3,01 (t, 2H), 2,12 (s, 5 H), 1,69-1,85

(m, 4H), 1,52-1,65 (m, 6 H).

Ejemplo 72

- 5 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-ciano-2-metil-1-[(3-metil-2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)metil]-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 72A

- 10 5-metil-1-(3-metil-2-oxa-triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-hidroximetil-3-metil-2-oxadamantano por 1-adamantanometanol y 2-ciano-5-metilpirrol por 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el Ejemplo 2A.

- 15 Ejemplo 72B

4-bromo-5-metil-1-(3-metil-2-oxa-triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 72A por el Ejemplo 3B en el Ejemplo 3C.

20

Ejemplo 72C

éster metílico de ácido 6-[8-(benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-[5-ciano-2-metil-1-(3-metil-2-oxa-triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico

25

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 71 D por el Ejemplo 4B y el Ejemplo 72B por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20B.

Ejemplo 72D

30

ácido 6-[8-(benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-[5-ciano-2-metil-1-(3-metil-2-oxa-triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico

35

El Ejemplo 72C (80 mg) en tetrahidrofurano (8 mL) y metanol (3 mL) se trató con NaOH 2 N acuoso (3 mL) durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa utilizando un sistema Gilson, eluyendo con acetonitrilo al 40%-100% en solución acuosa de TFA al 0,1% para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,42-7,49 (m, 3H), 7,36 (q, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,87-3,91 (m, 4H), 3,01 (t, 2H), 2,11-2,17 (m, 5 H), 1,63-1,74 (m, 2H), 1,56 (d, 2H), 1,38-1,51 (m, 6 H), 1,00 (s, 3H).

40

Ejemplo 73

ácido 6-[8-(imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

45

Ejemplo 73a

Imidazo[1,2-a]pirazin-2-amina

50

La 2,2,2-trifluoro-N-(imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)acetamida (preparada como se describe en el documento WO2004/058266A1, 520 mg) se disolvió en NH₃ 7N en metanol (4,0 mL), y se calentó a 68°C en un tubo sellado durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 73B

55

éster terc-butílico de ácido 6-[8-(imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

60

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 73A por tiazolo[4,5-b]piridin-2-amina en el Ejemplo 30D, con la excepción de que se utilizaron como eluyentes CH₂Cl₂/acetato de etilo 1/1, a continuación acetato de etilo al 100%.

Ejemplo 73C

ácido 6-[8-(imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}])dec-1-ilmetil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

5 Ejemplo 73B (85 mg) se disolvió en diclorometano (1,5 mL) y ácido trifluoroacético (1,5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche la mezcla de reacción se concentró, a continuación, se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL) y se lavó con agua (5 x 15 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración, el residuo se trituró con CH₃CN (10 mL) para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,49 (s ancho, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,92 (s ancho, 3H), 1,64 (d ancho, 3H), 1,54 (m ancho, 9H).

Ejemplo 74

15 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}])dec-1-ilsulfanil)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

Ejemplo 74A

20 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2'-fluoro-3'-metil-3,4'-bipiridin-2-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-fluoro-4-yodo-3-metilpiridina por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20B.

25 Ejemplo 74B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2'-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}])dec-1-an-3-iltio)-3'-metil-3,4'-bipiridin-2-carboxilato de terc-butilo

30 A una solución del Ejemplo 74A (130 mg) en N,N-dimetilacetamida (4 mL) se le añadieron 1-adamantanotiol (111 mg) y Cs₂CO₃ (215 mg). La mezcla se agitó a 120°C en condiciones de microondas (Biotage) durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la evaporación del disolvente, la sustancia bruta se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 20% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

35 Ejemplo 74C

40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}])dec-1-ilsulfanil)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 74B por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,43 (m, 5 H), 7,03 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,26 (m, 5 H), 2,01 (m, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,71 (m, 6 H).

45 Ejemplo 75

50 2-{6-[(metilsulfonyl)carbamoil]-5-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}])dec-1-ilmetil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-N-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 24B por el Ejemplo 3F en el Ejemplo 17, con la excepción de que se utilizó cromatografía sobre gel de sílice utilizando hexanos/acetato de etilo/ácido acético 70/30/1 para la purificación. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,82 (s ancho, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,92 (s ancho, 3H), 1,64 (d ancho, 3H), 1,54 (m ancho, 9H).

Ejemplo 76

60 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}])dec-1-il)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

Ejemplo 76A

4-yodo-3-metil-N-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}])dec-1-il]piridin-2-amina

El compuesto del título se preparó sustituyendo adamantino-1-amina por ciclooctanamina en el Ejemplo 61A.

Ejemplo 76B

- 5 éster terc-butílico de ácido 2'-(adamantan-1-ilamino)-6-[8-(benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3'-metil-[3,4]bipiridinil-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 76A por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20B.

10 Ejemplo 76C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

- 15 El Ejemplo 76B (100 mg) en tetrahidrofurano (8 mL) y metanol (5 mL) se trató con NaOH acuoso 2 N (5 mL) a 50°C durante 5 días, se enfrió y se aciduló a pH 1. La mezcla se concentró y el residuo se purificó cromatografía de fase inversa utilizando un sistema Gilson, eluyendo con acetonitrilo al 30% - 70% en TFA 0,1/agua para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,87 (s, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,44-7,52 (m, 3H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,03 (t, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,71 -1,81 (m, 3H), 1,63-1,70 (m, 3H).

Ejemplo 77

- 25 ácido 6-[8-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 77A

- 30 éster terc-butílico de ácido 6-[8-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo imidazo[1,2-b]piridazin-2-amina por tiazolo[4,5-b]piridin-2-amina en el Ejemplo 30D, con la excepción de que se utilizó acetato de etilo al 45-60% en CHCl₃ como eluyente.

35 Ejemplo 77B

ácido 6-[8-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

- 40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 77A por el ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,41 (s ancho, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,93 (s ancho, 3H), 1,64 (d ancho, 3H), 1,54 (m ancho, 9H).

45 Ejemplo 78

ácido 3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)il]piridin-2-carboxílico

50 Ejemplo 78A

éster terc-butílico de ácido 3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-([1,3] tiazolo [5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]piridin-2-carboxílico

- 55 El compuesto del título se preparó sustituyendo tiazolo[5,4-c]piridin-2-amina por tiazolo[4,5-b]piridin-2-amina en el Ejemplo 30D.

Ejemplo 78B

- 60 ácido 3-[5-metil-1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-([1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 78A por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 13,77 -13,39 (s, 1H), 12,75 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,71 -

7,64 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,60 (m, 12H).

Ejemplo 79

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

Ejemplo 79A

10 espiro[2,5]octan-5-ona

15 La 3-etoxiciclohex-2-enona (25 g) se disolvió en éter dietílico (500 mL), y se añadió tetraisopropoxitanio (55 mL), seguido de la adición de bromuro de etilmagnesio (3,0M en éter dietílico, 180 mL) durante 30 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras dos horas, y se inactivó mediante la adición cuidadosa de agua (250 mL). La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas, y se enjuagó con éter dietílico. El producto filtrado se transfirió a un embudo de separación, la capa acuosa se extrajo, y se añadió monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (2 g) a la capa orgánica, que se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄. La mezcla se filtró, y se concentró y la cromatografía sobre gel de sílice utilizando hexanos/acetato de etilo 93/7 proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 79B

25 5-((5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)espiro[2,5]octan-5-ol

30 El tetrahidrofurano (50 mL) se enfrió a -76°C, se añadió *n*-butil-litio (2,5M en tetrahidrofurano, 7,0 mL), y la solución se enfrió de nuevo a -76°C. Se añadió 1,5-dimetil-1H-pirazol (1,5 g) gota a gota, y la reacción se agitó durante 75 minutos. Se añadió el Ejemplo 79A (2,15 g) gota a gota, y la mezcla se agitó durante otros 15-20 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, y se repartió entre NH₄Cl saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando hexanos/acetato de etilo 4/1 proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 79C

35 1-((5-metoxiespiro[2,5]octan-5-il)metil)-5-metil-1H-pirazol

40 El Ejemplo 79B (1 g) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (15 mL), después se añadieron yodometano (0,85 mL) e hidruro de sodio al 95% (340 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y la concentración proporcionaron el compuesto del título.

Ejemplo 79D

45 4-bromo-1-((5-metoxiespiro[2,5]octan-5-il)metil)-5-metil-1H-pirazol

50 El Ejemplo 79C (1,1 g) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (12 mL) y *N*-bromosuccinimida (840 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, y se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa al 20% de Na₂SO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 79E

55 1-((5-metoxiespiro[2,5]octan-5-il)metil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 79D por el Ejemplo 3C en el Ejemplo 3D.

Ejemplo 79F

60 éster terc-butílico de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(5-metoxiespiro[2,5]oct-5-il)metilo]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 79E por el Ejemplo 3D y el Ejemplo 1E por el Ejemplo 14C en el Ejemplo 14D.

Ejemplo 79G

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

5 El Ejemplo 79F (40 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (0,2 mL) y metanol (0,3 mL). A la mezcla se le añadió LiOH 1N (0,35 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (5 mL), se añadió HCl acuoso 2 N (0,18 mL), y la solución se extrajo con acetato de etilo y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC Prep utilizando un sistema Gilson eluyendo con acetonitrilo al 20-80% en agua al 0,1%. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,85 (s muy ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,19 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 3,89 (t, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,58 (m ancho, 3H), 1,43 (m ancho, 3H), 1,20 (m ancho, 2H), 0,31 (m ancho, 2H), 0,23 (m ancho, 2H).

Ejemplo 80

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi}tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 80A

1-[[3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi}tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 26A por el Ejemplo 7A y 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi) etanol por metanol en el Ejemplo 7B.

Ejemplo 80B

30 1-1-[[3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi}tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 80A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3B.

Ejemplo 80C

35 1-[[3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi}tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-4-bromo-5-metil-1H-pirazol

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 80B por el Ejemplo 3B en el Ejemplo 3C, con la modificación de que el compuesto del título se purificó mediante RP-HPLC en un sistema Gilson, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo de 20% a 100% en agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1% v/v.

Ejemplo 80D

45 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-[[3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi}tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 80C por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 4C.

Ejemplo 80E

50 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi}tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 80D por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,84 (s ancho, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,41 (m, 5H), 7,27 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,49 (m, 6H), 3,43 (m, 6H), 3,22 (s, 3H), 3,02 (t, 2H), 2,11 (m, 5H), 1,53 (m, 12H).

Ejemplo 81

60 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-[[3-(metilsulfonil)tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 81A

3-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano-1-tiol

Una solución de Ejemplo 26A (2,0 g) y tiourea (2,0 g) en una mezcla disolvente de ácido acético (20 mL) y una solución acuosa al 48% de HBr (10 mL) se calentó a 100°C durante 24 horas. La reacción se concentró hasta sequedad, y el residuo se disolvió en etanol al 20% v/v en agua (100 mL). Se añadió hidróxido de sodio sólido (10 g), y la mezcla se agitó durante la noche. La solución se aciduló a pH 1 con solución de HCl concentrado, y se diluyó con acetato de etilo (100 mL). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 10-50% en hexano, para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 81B

1-[[3-(metilsulfanil)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1*H*pirazol

A una solución del Ejemplo 81A (300 mg) en metanol (2 mL) se le añadió metóxido de sodio (4 ml, 0,5 M en metanol). Se añadió yodometano (0,5 mL), y la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo de 30% a 100% en agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1% v/v, para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 81C

5-metil-1-[[3-(metilsulfanil)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1*H*-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 81B por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3B.

Ejemplo 81D

4-bromo-5-metil-1-[[3-(metilsulfonil)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1*H*-pirazol

A una solución de 81C Ejemplo (98 mg) en agua (2 mL) se le añadió N-bromosuccinimida (150 mg), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Se añadió más N-bromosuccinimida (50 mg), y la reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con cloruro de metileno. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con más cloruro de metileno (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente acetato de etilo de 0 a 50% en hexano, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 81E

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(5-metil-1-[[3-(metilsulfonilo)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1*H*-pirazol-4-il)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 81D por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 4C.

Ejemplo 81F

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]-3-(5-metil-1-[[3-(metilsulfonil)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 81 E por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,85 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 5, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,36 (d, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,02 (d, 2H), 2,19 (m, 11H), 1,57 (m, 6H).

Ejemplo 82

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]-3-[1-((3,5-dimetil-7-[2-(metilamino)etoxi]tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 82A

2-[[3,5-dimetil-7-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]oxi]etanol

A una solución del Ejemplo 38C (4,5 g) en etano-1,2-diol (12 mL) se añadió trietilamina (3 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 150°C en condiciones de microondas (Biotage) durante 45 minutos. La mezcla se vertió sobre agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexano (1 L), seguido de metanol al 5% en cloruro de metileno (1 L), para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 82B

2-({3,5-dimetil-7-[(5-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il}oxi)etanol

A una solución fría (-78°C) del Ejemplo 82A (3,69 g) en tetrahidrofurano (50 mL) se le añadió n-BuLi (20 ml, 2,5 M en hexano) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a -78°C durante 1,5 horas. Se añadió yodometano (10 mL) mediante una jeringa, y la mezcla se agitó durante 3 horas adicionales. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (60 mL) y salmuera (60 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con metanol al 5% en cloruro de metileno, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 82C

1-({3,5-dimetil-7-[2-(hidroxi)etoxi]tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il} metil)-4-yodo-5-metil-1 *H*-pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 82B por el Ejemplo 16D en el Ejemplo 16E.

Ejemplo 82D

2-({3-[(4-yodo-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]-5,7-dimetiltricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il}oxi)metanosulfonato de etilo

A una solución fría (0°C) del Ejemplo 82C (2,1 g) en cloruro de metileno (30 mL) se le añadió trietilamina (1,42 g) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,542 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y a continuación se diluyó con acetato de etilo (300 mL). Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua (60 mL) y salmuera (60 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto del título, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 82E

1-({3,5-dimetil-7-[2-(metilamino)etoxi]tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il}metil)-4-yodo-5-metil-1*H*-pirazol

Una solución del Ejemplo 82D (2,5 g) en metilamina 2 M en metanol (15 mL) se calentó a 100°C durante 20 minutos en condiciones de microondas (Biotage). La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se diluyó con acetato de etilo (400 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (60 mL), agua (60 mL) y salmuera (60 mL). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto del título, que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Ejemplo 82F

[2-({3-[(4-yodo-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]-5,7-dimetiltricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il}oxi)etil]metilcarbamato de *terc*-butilo

A una solución del Ejemplo 82E (2,2 g) en tetrahidrofurano (30 mL) se le añadió Boc₂O (1,26 g) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se diluyó con acetato de etilo (300 mL). La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua (60 mL) y salmuera (60 mL). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20% en cloruro de metileno, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 82G

{2-[(3,5-dimetil-7-[[5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil]tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il}oxi)etil]metilcarbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 82F por el Ejemplo 59B en el Ejemplo 59C.

Ejemplo 82H

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[(3-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino]etoxi}-5,7-dimetiltríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo

5 Una solución a una razón 3:1 de dioxano y agua (40 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 45 minutos. Esta solución se añadió con el Ejemplo 1E (01,5 g), Ejemplo 82G (1,48 g), fosfato de potasio (02,82 g), aducto en cloroformo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,121 g) y 1,3,5,7-tetrametil-6-tetradecano-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (0,194 g). La mezcla se desgasificó y se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (tres x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo de 20% a 40% en cloruro de metileno, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 82I

15 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[(3,5-dimetil-7-[2-(metilamino)etoxi]tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 82H por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,43 (m, 4H), 6,96 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,89 (m, 6H), 3,54 (m, 2H), 3,01 (t, 4 H), 2,55 (t, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,42 (s, 2H), 1,31 (m, 4 H), 1,08 (m, 6 H), 0,87 (s, 6H).

Ejemplo 83

25 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-[(3-{2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi} etoxi)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 83A

30 2-[2-[2-[(3-(1H-pirazol-1-ilmetil)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]oxi)etoxi]etoxi]etanol

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 26A por el Ejemplo 7A y 2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))dietanol por metanol en el Ejemplo 7B, con la modificación de que el compuesto del título se purificó mediante RP-HPLC en un sistema Gilson, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo de 20% a 100% en agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1% v/v.

Ejemplo 83B

40 2-{2-[2-[(3-[(5-metil-1H-pirazol-1-il)metil]tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]oxi)etoxi]etoxi]etanol

45 A una solución fría (-78°C) del Ejemplo 83A (1,0 g) en tetrahidrofurano (10 mL) se le añadió n-BuLi (5 ml, 2,5 M en hexano). La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos, y se añadió yodometano (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 90 minutos y se inactivó mediante la adición de 1 gota de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 83C

50 2-{2-[2-[(3-[(4-yodo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil]tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]oxi)etoxi]etoxi]etanol

55 A una solución a temperatura ambiente del Ejemplo 83B (0,54 g) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se le añadió N-yodosuccinimida (0,35 g). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, y la solución de reacción bruta se purificó mediante RP-HPLC en un sistema Gilson, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo de 20% a 100% en agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1% v/v, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 83D

60 2-{2-[2-[(3-[(4-yodo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil]tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]oxi)etoxi]etoxi]-N-metiletanamina

A una solución fría (0°C) del Ejemplo 83C (0,445 g) y trietilamina (0,5 mL) en tetrahidrofurano (10 mL) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,07 mL). La mezcla se agitó durante 3 horas y se transfirió a un recipiente de reacción de microondas de 20 ml. Se añadió Metanamina (4 ml, 2 M en metanol), y la mezcla se calentó a 100°C durante 20 minutos bajo condiciones microondas (Biotage). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, y el residuo

se purificó mediante cromatografía de fase inversa (sistema Analogix, columna C18 SF40-300 g), eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 40-100% en agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1% v/v, para proporcionar el producto del título.

5 Ejemplo 83E

(2-{2-[2-({3-[(4-yodo-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il}oxi)etoxi]etoxi}etil)metilcarbamato de *terc*-butilo

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 83D por el Ejemplo 82E en el Ejemplo 82F.

Ejemplo 83F

15 metil[2-(2-{2-[(3-[[5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil]tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il}oxi)etoxi]etoxi)etil]carbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 83E por el Ejemplo 59B en el Ejemplo 59C.

20 Ejemplo 83G

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]-3-[5-metil-1-({3-[(2,2,5-trimetil-4-oxo-3,8,11-trioxa-5-azatridecan-13-il)oxi]tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il}metil)-1*H*-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 83F por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 4C.

25

Ejemplo 83H

30 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]-3-(5-metil-1-[(3-(2-{2-(metilamino)etoxi]etoxi)etoxi]tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il}metil)-1*H*-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 83G por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 12,86 (s ancho, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,88 (dd, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,46 (m, 3H), 3,06 (m, 4H), 2,55 (m, 3H), 2,09 (m, 5H), 1,48 (m, 12H).

35

Ejemplo 84

40 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]-3-[1-({8-[(benciloxi)carbonil]-8-azabíciclo[3,2,1]oct-3-il}metil)-1*H*-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

45

Ejemplo 84A

8-aza-espiro [bíciclo[3,2,1] octano-3,2'-oxirano]-8-carboxilato de bencilo

45 En un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 500 mL, equipado con una barra de agitación magnética, un termómetro y un condensador se cargaron tetrahidrofurano (163 mL), *terc*-butóxido de potasio (6,6 g, puro en 95%) y yoduro de trimetilsulfoxonio (13,0 g). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 3 horas. Se añadió una solución de 3-oxo-8-azabíciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de bencilo (10,0 g) en tetrahidrofurano (37 mL) en una porción. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante otras 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con tolueno (100 mL) y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con tolueno (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 40 mL) y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título.

50

55 Ejemplo 84B

3-formil-8-azabíciclo[3,2,1] octano-8-carboxilato de bencilo

A una solución fría (0°C) del Ejemplo 84A (3,5 g) en tetrahidrofurano (40 mL) se le añadió complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (0,82 mL). La mezcla se agitó a 3-5°C durante 3 horas. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado, seguido de acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (dos veces) y se concentró hasta sequedad. Se añadió tolueno y la mezcla se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título.

60

Ejemplo 84C

3-(hidroximetil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de bencilo

A una solución del Ejemplo 84B (3,4 g) en tetrahidrofurano (40 mL) se le añadió NaBH₄ (0,5 g). La mezcla se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se añadió a acetato de etilo (300 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. La evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título bruto.

Ejemplo 84D

3-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de bencilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 84C por 1-adamantanometanol y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el Ejemplo 2A.

Ejemplo 84E

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-((8-[(benciloxi)carbonil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 84D por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1F, y a continuación sustituyendo ese producto por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,49 (m, 16 H), 6,94 (d, 1H), 5,06 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,89 (m, 3H), 3,00 (m, 2H), 1,84 (m, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,29 (m, 6H).

Ejemplo 85

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-6'-oxo-1'-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1',6'-dihidro-3,3'-bipiridin-2-carboxílico

Ejemplo 85A

1-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-5-bromopiridin-2(1H)-ona

A una suspensión de NaH a temperatura ambiente (185 mg, 4,63 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se le añadió 5-bromopiridin-2(1H)-ona (700 mg, 4,02 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, y se añadió 1-(bromometil)adamantano (968 mg 4,22 mmoles). La mezcla se calentó a 120°C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se inactivó mediante la adición de agua y éter. Las capas se separaron, y la acuosa se extrajo con éter adicional (dos veces). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 5-30% en hexanos, proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 85B

1'-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-2-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 85A por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 4C.

Ejemplo 85C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-6'-oxo-1'-(triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1',6'-dihidro-3,3'-bipiridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 85B por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,85 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,66-7,54 (m, 3H), 7,50-7,31 (m, 5H), 7,01 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,01 (t, 2H), 1,92 (s ancho, 3H), 1,68-1,46 (m, 12H).

Ejemplo 86

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3,5-dimetil-7-(2-{2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etoxi)triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

Ejemplo 86A

1-[[3,5-dimetil-7-(2-{2-[2-(hidroxi)etoxi]etoxi}etoxi)triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 38C por el Ejemplo 7A y 2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))dietanol por metanol en el Ejemplo 7B, con la modificación de que el compuesto del título se purificó mediante RP-HPLC en un sistema Gilson, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo de 20% a 100% en agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1% v/v.

10 Ejemplo 86B

1-[[3,5-dimetil-7-(2-{2-[2-(hidroxi)etoxi]etoxi}etoxi)triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 86A por el Ejemplo 83A en el Ejemplo 83B.

Ejemplo 86C

1-[[3,5-dimetil-7-(2-{2-[2-(hidroxi)etoxi]etoxi}etoxi)triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-4-yodo-5-metil-1H-pirazol

- 20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 86B por el Ejemplo 83B en el Ejemplo 83C.

Ejemplo 86D

1-[[3,5-dimetil-7-(2-{2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi}etoxi)triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-4-yodo-5-metil-1H-pirazol

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 86C por el Ejemplo 83C en el Ejemplo 83D.

Ejemplo 86E

- 30 (2-{2-[2-({3-[(4-yodo-5-metil-1H-pirazol-1-il]metil)-5,7-dimetil]triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il}oxi)etoxi]etoxi}etil)metilcarbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 86D por el Ejemplo 82E en el Ejemplo 82F.

35 Ejemplo 86F

[2-{2-[2-({3,5-dimetil-7-[[5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il}oxi)etoxi]etoxi}etil)metilcarbamato de *terc*-butilo

- 40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 86E por el Ejemplo 59B en el Ejemplo 59C.

Ejemplo 86G

- 45 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({3,5-dimetil-7-[(2,2,5-trimetil-4-oxo-3,8,11-trioxa-5-azatridecan-13-il)oxi]triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 86F por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 4C.

Ejemplo 86H

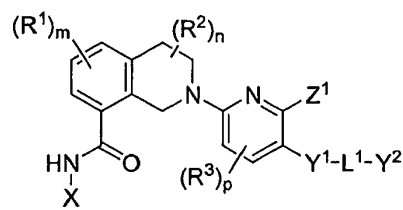
- 50 ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(H)-il]-3-(1-[[3,5-dimetil-7-(2-{2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi}etoxi)triciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

- 55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 86G por el Ejemplo 2B en el Ejemplo 2C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,85 (s ancho, 1H), 8,33 (s ancho, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,63 (m, 2H), 3,55 (s, 4H), 3,05 (d, 4H), 2,56 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,27 (m, 6H), 1,06 (m, 6H), 0,85 (s, 6H).

60

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula (I)



Fórmula (I).

o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, en donde

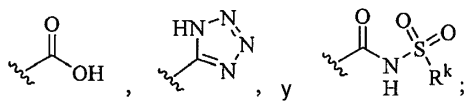
X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4, 5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo;

Y¹ es pirrolilo, pirazolilo, triazolilo o piridinilo; en donde Y¹ está opcionalmente sustituido con uno, o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁵, CN, F, Cl, Br e I;

L¹ se selecciona del grupo que consiste en (CR⁶R⁷)_q, (CR⁶R⁷)_s-LOC⁹R⁷, (CR⁶R⁷)_s-S-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-SO₂-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-NR^{6A}C(O)-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-C(O) NR^{6A}-(CR⁶R⁷)_r, (CR⁶R⁷)_s-NR^{6A}-(CR⁶R⁷)_r y (CR⁶R⁷)_s-SO₂NR^{6A}-(CR⁶R⁷)_r;

Y² es cicloalquilo C₈-C₁₄ o heterocicloalquilo C₈-C₁₄; en donde Y² está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁸, O⁸, SO₂R⁸, CO(O)R⁸, OH, F, Cl, Br e I;

Z¹ se selecciona del grupo que consiste en



R¹ está ausente;

R², en cada caso, es independientemente deuterio o alquilo C₁-C₆;

R³ está ausente;

R⁵, en cada caso, es independientemente alquilo C₁-C₆;

R^{6A} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆;

R⁶ y R⁷, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno;

R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, heterociclilo y cicloalquilo; en donde el R⁸ alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en R¹⁶, O¹⁶, SO₂R¹⁶, y NHR¹⁶;

R^k, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇ y haloalquilo C₁-C₆;

R¹⁶, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo C₁-C₄, fenilo, y heterocicloalquilo; en donde el R¹⁶ alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en OCH₃, OCH₂CH₂OCH₃ y OCH₂CH₂NHCH₃;

q es 1 ó 2;

s es 0 ó 1;

r es 0 ó 1;

en el que la suma de s y r es 0 ó 1;

m es 0;

n es 0, 1, ó 2; y

p es 0.

2. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en donde Y¹ es pirrolilo, pirazolilo, o triazolilo.

3. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en donde Y¹ es piridinilo.

4. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 2, en donde

L¹ es (CR⁶R⁷)_q; y

Y^2 se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_8-C_{14} , y heterocicloalquilo C_8-C_{14} ; en donde R^6 y R^7 , en cada caso, son hidrógeno; y q es 1 o 2.

5. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 3, en donde

L^1 es $(CR^6R^7)_q$; y

Y^2 se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_8-C_{14} , y heterocicloalquilo C_8-C_{14} ; en donde R^6 y R^7 , en cada caso, son hidrógeno; y q es 1 o 2.

6. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 2, en donde

L^1 se selecciona del grupo que consiste en $(CR^6R^7)_s-SO_2-(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s-C(O)NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ y $(CR^6R^7)_s-SO_2NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$;

Y^2 se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_8-C_{14} , y heterocicloalquilo C_8-C_{14} ;

s es 0; r es 0 o 1;

R^{6A} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo C_1-C_6 ; y R^6 y R^7 , en cada caso, son hidrógeno.

7. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 3, en donde

L^1 se selecciona del grupo que consiste en $(CR^6R^7)_s-LOC^6R^7$, $(CR^6R^7)_s-S-(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s-SO_2-(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s-NR^{6A}C(O)-(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s-C(O)NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$ y $(CR^6R^7)_s-SO_2NR^{6A}-(CR^6R^7)_r$;

Y^2 se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_8-C_{14} , y heterocicloalquilo C_8-C_{14} ;

s es 0; r es 0 o 1;

R^{6A} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo C_1-C_6 ; y R^6 y R^7 , en cada caso, son hidrógeno.

8. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3,5-dimetil-1-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(espiro[3,5]non-7-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3,5-dimetiltricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-hidroxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-y1]metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-(2-metoxietoxi)tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-bromotriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-(propan-2-iloxi)tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-(morfolin-4-il)tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-[[metilsulfonil]carbamoil]5-[5-metil-1-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida; N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-[[ciclopropilsulfonil]carbamoil]5-[5-metil-1-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il]-2-[6-[[ciclopropilsulfonil]carbamoil]5-[5-metil-1-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il]-2-[5-[5-metil-1-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida; N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[5-[5-metil-1-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il]-6-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-ciano-2-metil-1-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 3-[5-metil-1-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-[[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2'-(tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[[3-[2-(morfolin-4-il)etoxi]tricyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-

3'-metil-2'-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-ciano-1-[tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico; ácido 3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]piridin-2-carboxílico; ácido 3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3,5-dimetiltríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-ciano-2-metil-1-[2-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il)etil]-1H-pirrol-3-il}piridin-2-carboxílico; N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-[5-ciano-2-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]-6-[(metilsulfonil)carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida; N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-[5-ciano-2-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]-6-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida; N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-(1-[[3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[(metilsulfonil)carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-metoxi-5,7-dimetiltríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico; N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-(1-[[3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[(morfolin-4-ilsulfonil)carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida; N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-(1-[[3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[(trifluorometil)sulfonil]carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida; N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{6-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-5-(1-[[3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(H)-il]-3-{5-cloro-1-[tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)(1,1-²H₂)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3-(2-metoxietoxi)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[1-(2-metoxietil)ciclooctil]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-[[3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[2-(2-metoxietil)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-il]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-1-[[3-metoxitriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-2-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2'-[ciclooctil(metil)amino]-3'-metil-3,4'-bipiridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[[3-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(1-[2-(metilsulfonil)etoxi]ciclooctil]metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 3-[5-metil-1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-6-[8-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilsulfonil)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-ciano-2-metil-1-(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-ciano-2-metil-1-[[3-metil-2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilsulfonil)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico; 2-{6-[(metilsulfonil)carbamoil]-5-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-N-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilamino)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-[[3-(metilsulfonil)tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(metilamino)etoxi]tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-

[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-[[3-(2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi)etoxi]tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-((8-((benciloxi)carbonil)-8-azabíciclo[3,2,1]oct-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico; y ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-[[3,5-dimetil-7-(2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi)etoxi]tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-il]metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico.

9. Un compuesto o sal terapéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-metil-4-[tríciclo[3,3,1,13,7]dec-1-ilmetoxi]fenil]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-metil-3-[tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi]fenil]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-[tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetoxi]fenil]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-metil-3-[tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-iloxi]fenil]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-ciano-3-[tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilamino]fenil]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-ciano-3-[tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilsulfanil]fenil]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-[[tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilcarbonil]amino]fenil]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-metil-3-[tríciclo[3,3,1,13,7]dec-1-ilsulfamoil]fenil]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-[metil[tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilcarbonil]amino]fenil]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-metil-3-[tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilcarbamoil]fenil]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-metil-3-[metil[tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil]amino]fenil]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-ciano-3-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilsulfonil]fenil]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-[metil[(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-il]carbamoil]fenil]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-metil-3-[metil(2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilcarbonil]amino]fenil]piridin-2-carboxílico; ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-[metil[(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-2-il]sulfamoil]fenil]piridin-2-carboxílico; y ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-6'-oxo-1'-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1'-6'-dihidro-3,3'-bipiridin-2-carboxílico.

10. Acido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tríciclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico o una sal terapéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 8.

11. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente o una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o una sal terapéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

12. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, un tumor maligno linfoide con origen en células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo.

13. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional, para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, un tumor maligno linfoide con origen en células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo.