SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-097119- -00003-0000

Fecha: 2015-06-10 15:16:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 608 MODIFICASOLICIT Folios: 242

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

## DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
## MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

**1. Identificación del solicitante**

| | | | |
|---|---|---|---|
| ☐ | **Error Material** | X | **Modificación a una solicitud** |
| X | Patente de Invención | | |
| ☐ | Patente de Modelo de Utilidad | | |
| ☐ | Registro de Diseño Industrial | | |
| ☐ | Esquema de Trazado de Circuitos Integrados | | |

**2. Datos del solicitante**

Persona Natural ☐ Persona Jurídica X

**ABBVIE INC.**
Nombre o Denominación / Nombre social

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

| Nacionalidad/País de constitución | Dirección del titular | | Ciudad |
|---|---|---|---|
| **ESTADOS UNIDOS DE AMERICA** | **1 North Waukegan Road** | | **North Chicago, IL 60064** |
| Dirección electrónica | | No. Fax | Número telefónico |
| | | | |

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

**3. Datos del representante o apoderado**

| **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO** | **39.779.654 de Bogotá** | **70.819 de C.S.J.** |
|---|---|---|
| Apellidos y Nombre | Documento de Identificación | Tarjeta Profesional |

| Dirección del representante | | Ciudad |
|---|---|---|
| **Calle 94 A No. 7 A - 09** | | **Bogotá** |
| Dirección electrónica | No. Fax | Número telefónico |
| sic@castellanosyco.co | **7 550158** | **7 560770** |

**En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación.**

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No. 14.097.119

Aparece

Debe ser

Modificación

☐ Modificación al capítulo reivindicatorio

☒ Modificación al capítulo descriptivo
Se presenta un nuevo capítulo descriptivo, en el que se incluye la traducción de los ejemplos 161 a 188D, la cual no se había incluido por un error involuntario.

☐ Modificación al resumen

☐ Modificación a los dibujos

☐ Modificación al solicitante

5. Anexos

☒ Comprobante de pago No. 15-053840 de 14/05/2015 correspondiente a la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.

☐ Poder, si fuere el caso

☒ Nuevo capítulo descriptivo

6. Firma

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Nombre y Apellidos

Firma

39.779.654 de Bogotá - 70.819 C.S.J.
C.C. T.P.

P3390 – SOLICITUD DE MODIFICACION CAPITULO DESCRIPTIVO

10 JUN. 2015

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
**NIT : 800.176.089-2**
**- / -**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**RECIBO DE CAJA**

**No. 15 - 0053840**

Bogotá D.C., Mayo 14 de 2015 - 08:32:46

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

| TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PAGO | VR.PAGO |
|---|---|---|---|---|---|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 673676474 | 13/05/2015 | 2.310.000.00 |

*** Conceptos Pagados ***

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-03 | CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES N CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODOFICA | 132.000.00 | 132.000.00 |
| | | | | $132.000.00 |

**SON: **CIENTO TREINTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*****

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
**No. 14-097119- -00003-0000**
Fecha: 2015-06-10 15:16:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 608 MODIFICASOLICIT Folios: 242

# AGENTES INDUCTORES DE LA APOPTOSIS QUE PUEDEN USARSE PARA TRATAR EL CÁNCER Y LAS ENFERMEDADES INMUNES Y AUTOINMUNES

## CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se relaciona con compuestos que inhiben la actividad de las proteínas antiapoptóticas Bcl-xL, con composiciones que contienen dichos compuestos y con métodos para tratar enfermedades en las que se expresan las proteínas antiapoptóticas Bcl-xL.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Se reconoce que la apoptosis es un proceso biológico esencial para la homeostasis de los tejidos de todas las especies vivas, y en los mamíferos en particular, se ha demostrado que regula el desarrollo embrionario temprano. Más tarde en la vida, la muerte de las células es un mecanismo básico con el que pueden eliminarse células potencialmente peligrosas (por ejemplo, las células que presentan defectos cancerosos). Se han descubierto diversas vías apoptóticas: una de las más importantes abarca las proteínas de la familia Bcl-2, que son reguladores fundamentales de la vía de apoptosis basada en las mitocondrias (que también se conoce como "intrínseca"). Véase Danial, N. N., y Korsmeyer, S. J., *Cell* (2004) 116, 205-219. Los dominios estructurales homólogos BH1, BH2, BH3 y BH4 son característicos de las proteínas de esta familia. Las proteínas de la familia Bcl-2 pueden subdividirse en tres subfamilias sobre la base de la homología entre cada uno de sus dominios y en función de su actividad biológica (es decir, si presentan una función proapoptótica o antiapoptótica).

El primer subgrupo abarca las proteínas que comprenden 4 dominios homólogos, es decir, BH1, BH2, BH3 y BH4. Su efecto general es antiapoptótico, lo que significa que impiden que se inicie el proceso de muerte en las células. Las proteínas como Bcl-2, Bcl-w, Bcl-xL, Mcl-1 y Bfl-1/A1 son miembros de este primer subgrupo. Las proteínas que pertenecen al segundo subgrupo contienen tres dominios homólogos, BH1, BH2 y BH3, y presentan un efecto proapoptótico. Las dos proteínas representativas más importantes de este segundo subgrupo son Bax y Bak. Finalmente, el tercer subgrupo está compuesto por proteínas que solamente contienen el dominio BH3, y los miembros de este subgrupo usualmente se conocen como "proteínas que solamente comprenden el dominio BH3". Su efecto biológico sobre las células es proapoptótico. Bim, Bid, Bad, Bik, Noxa, Hrk, Bmf y Puma son ejemplos de proteínas que son miembros de esta tercera subfamilia. El mecanismo exacto a través del cual las proteínas de la familia Bcl-2 regulan la muerte de las células todavía no ha sido elucidado por completo, y en la comunidad científica actualmente se están realizando esfuerzos activos para comprenderlo. En una hipótesis relacionada con el mecanismo a través del cual las proteínas de la familia Bcl-2 regulan la muerte de las células, las proteínas que solamente comprenden el dominio BH3 se denominan proteínas "activadoras" (por ejemplo, Bim y Bid) o "sensibilizadoras" (por ejemplo, Bad, Bik, Noxa, Hrk, Bmf y Puma), sobre la base de su función en la regulación.

El factor fundamental para la homeostasis en los tejidos es el equilibrio delicado que existe en las interacciones que ocurren en el interior de las células entre los subgrupos de proteínas que se han mencionado. En estudios recientes, se ha intentado determinar los mecanismos a través de los cuales los subgrupos de proteínas proapoptóticas y antiapoptóticas de la familia Bcl-2 interactúan y desencadenan la muerte programada de las células. Una vez que en las células se recibe una señal intracelular o extracelular, tiene lugar la activación de las proteínas que solamente comprenden el

dominio BH3, la cual puede ocurrir después de la traducción o durante la transcripción. Las proteínas que solamente comprenden el dominio BH3 son los inductores primarios de la cascada apoptótica, que abarca la activación de las proteínas proapoptóticas Bax y Bak en la membrana de las mitocondrias de las células. Una vez que ocurre la activación de las proteínas Bax y/o Bak, que están ancladas en la membrana de las mitocondrias o que migran hasta esta membrana, se produce la oligomerización de Bax y/o de Bak, lo que da como resultado la permeabilización de la membrana externa de las mitocondrias (MOMP), la liberación del citocromo C y la activación ulterior de las caspasas efectoras, con lo que finalmente se produce la apoptosis de las células. Algunos investigadores sostienen que determinadas proteínas que solamente comprenden el dominio BH3 (por ejemplo, Puma, Bim y Bid) actúan como "activadoras", lo que implica que interactúan directamente con las proteínas proapoptóticas Bax y Bak en el inicio de la MOMP, mientras que otras proteínas que solamente comprenden el dominio BH3 (por ejemplo, Bad, Bik y Noxa) son "sensibilizadotas", por lo que inducen la oligomerización de Bax y de Bak de manera indirecta, al unirse a determinadas proteínas antiapoptóticas (por ejemplo, Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w y Mcl-1), desplazarlas y "liberar" las proteínas "activadoras" que solamente comprenden el dominio BH3, las cuales posteriormente se unen a las proteínas proapoptóticas (por ejemplo, Bax y Bak) y las activan, con lo que se induce la muerte de las células. Otros investigadores sostienen que las proteínas antiapoptóticas interactúan con Bax y con Bak de manera directa y las capturan, y que todas proteínas que solamente comprenden el dominio BH3 regulan esta interacción al unirse a las proteínas antiapoptóticas (por ejemplo, Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w y Mcl-1), lo que da como resultado la liberación de Bax y de Bak. Véanse Adams, J. M., y Cory, S., *Oncogene* (2007) 26, 1324-1337; y Willis, S. N., et al., *Science* (2007) 315, 856-859. Aunque todavía se desconocen las interacciones exactas a través de las cuales las proteínas antiapoptóticas y proapoptóticas de la familia Bcl-2 regulan la apoptosis, sobre la base de la evidencia abundante que hay disponible en la actualidad, puede inferirse que los compuestos que inhiban la unión entre las proteínas que solamente comprenden el dominio BH3 y las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 promoverán la apoptosis de las células.

La desregulación de las vías apoptóticas ha sido asociada a la patología de diversas enfermedades significativas, tales como las afecciones neurodegenerativas (que se caracterizan por una apoptosis regulada positivamente), por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, y las enfermedades proliferativas (que se caracterizan por una apoptosis regulada negativamente), por ejemplo, el cáncer, las enfermedades autoinmunes o las afecciones protrombóticas.

En un aspecto, sobre la base de la hipótesis de que una regulación negativa de la apoptosis (y más particularmente de las proteínas de la familia Bcl-2) podría estar asociada al inicio de formaciones malignas cancerosas, se ha desarrollado un abordaje novedoso para tratar las afecciones de este tipo. Por ejemplo, en diversas investigaciones se ha demostrado que las proteínas antiapoptóticas Bcl-2 y Bcl-xL se sobreexpresan en numerosos 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 las células alteradas, que en ausencia de ella, es decir, bajo condiciones normales, habrían sufrido una muerte programada. Se cree que la repetición de los defectos asociados a una proliferación desregulada es el punto de partida para la evolución del cáncer. Adicionalmente, en otras investigaciones se ha demostrado que las proteínas

que solamente comprenden el dominio BH3 pueden actuar como supresoras de los tumores cuando se las expresa en animales enfermos.

Estos descubrimientos, entre otros, han posibilitado el desarrollo de estrategias novedosas en la búsqueda de drogas para tratar específicamente el cáncer. Si una molécula pequeña que pudiera imitar el efecto de las proteínas que solamente comprenden el dominio BH3 pudiera ingresar en las células y contrarrestar la sobreexpresión de las proteínas antiapoptóticas, podría reiniciarse el proceso apoptótico. Una estrategia de este tipo tendría la ventaja de que con ella sería posible superar el problema de la resistencia a las drogas, que es una consecuencia usual de la desregulación de la apoptosis (es decir, la supervivencia anormal).

Por otro lado, diversos investigadores han demostrado que las plaquetas también contienen la maquinaria apoptótica necesaria para que ocurra la muerte programada de las células a través de las vías apoptóticas intrínsecas (por ejemplo, Bax, Bak, Bcl-xL, Bcl-2, el citocromo *c*, la caspasa-9, la caspasa-3 y APAF-1). Aunque la producción de plaquetas en la circulación es un proceso fisiológico normal, numerosas enfermedades son provocadas o exacerbadas por el exceso de plaquetas o por su activación en un momento no deseado. Sobre la base de lo anterior, puede concluirse que los agentes terapéuticos que puedan inhibir las proteínas antiapoptóticas en las plaquetas y que puedan dar como resultado una reducción en la cantidad de plaquetas en los mamíferos serán útiles para tratar las afecciones protrombóticas y las enfermedades que se caracterizan por un exceso de plaquetas o por su activación en un momento no deseado.

Se ha desarrollado una clase novedosa de moléculas pequeñas que imitan las proteínas que solamente comprenden el dominio BH3, es decir, ABT-737 y ABT-263, que pueden unirse fuertemente a un subconjunto de proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2, que incluyen Bcl-2, Bcl-w y Bcl-xL, que solamente pueden unirse débilmente a las proteínas Mcl-1 y A1 y que dan como resultado una citotoxicidad basada en el mecanismo que se describió con anterioridad. Estos compuestos fueron analizados en diversos estudios en animales, donde se determinó que las moléculas mencionadas presentaban actividad citotóxica sobre determinados modelos de xenoinjertos al emplearlas como agentes individuales, y que también servían para incrementar el efecto de numerosos agentes quimioterapéuticos en otros modelos de xenoinjertos al emplearlas en combinación con dichos agentes. Véanse Tse, C., et al., *Cancer Res* (2008) 68, 3421-3428; y van Delft, M. F., et al., *Cancer Cell* (2006) 10, 389-399. Sobre la base de estos estudios in vivo, puede concluirse que los inhibidores de las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 podrían ser útiles para tratar las enfermedades caracterizadas por una vía apoptótica desregulada.

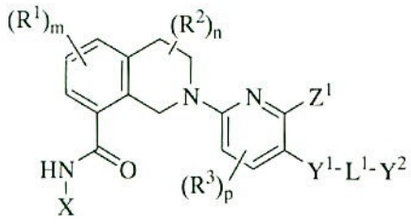
Los niveles de expresión naturales de las proteínas antiapoptóticas que son miembros de la familia Bcl-2 varían en los diversos tipos de células. Por ejemplo, en las plaquetas jóvenes, la proteína Bcl-xL presenta una expresión elevada y tiene una participación importante en la regulación de la muerte de las plaquetas (y por lo tanto, de su expectativa de vida). Por otra parte, en los cánceres de determinados tipos, la supervivencia de las células cancerosas se atribuye a la desregulación de la vía apoptótica que es provocada por la sobreexpresión de una o más proteínas antiapoptóticas que son miembros de la familia Bcl-2. Sobre la base de la participación fundamental que tienen las proteínas de la familia Bcl-2 en la regulación de la apoptosis de las células cancerosas y de las células normales (es decir, no cancerosas), y también sobre la base de la variabilidad reconocida que presenta su expresión entre las células, resultaría ventajoso disponer de una molécula pequeña que pudiera inhibir un tipo o un subconjunto de las proteínas antiapoptóticas de la

familia Bcl-2 (por ejemplo, un miembro de la familia de proteínas antiapoptóticas Bcl-2 que se sobreexpresara en un cáncer de un tipo determinado), es decir, que pudiera dirigirse y unirse a ellas de manera selectiva. Un compuesto selectivo de este tipo también podría presentar ventajas en el ámbito clínico, por ejemplo, al dar como resultado un incremento en la flexibilidad en la selección del régimen de tratamiento o una reducción en el efecto tóxico sobre las células normales, entre otros (por ejemplo, en el contexto de la linfopenia que se ha observado en los ratones que presentan deficiencias en las proteínas de la familia Bcl-2). Véase Nakayama, K., et al., *PNAS* (1994) 91, 3700-3704.

Sobre la base de lo anterior, puede concluirse que en la técnica existe la necesidad de moléculas pequeñas de utilidad terapéutica que puedan inhibir de manera selectiva la actividad de un tipo o un subconjunto de las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2, por ejemplo, de la proteína antiapoptótica Bcl-xL. La presente invención satisface al menos esta necesidad.

## RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Una forma de realización de esta invención, por lo tanto, hace referencia a compuestos o sales efectivas para terapia de los mismos, que son útiles como inhibidores de proteínas antiapoptóticas Bcl-xL, donde los compuestos son de la fórmula (I)



Fórmula (I)

o una sal aceptable para terapia del mismo, donde

X es heteroarilo; donde el heteroarilo representado por X está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro $R^4$;

$Y^1$ es fenileno, o $C_{5-6}$ heteroarileno; opcionalmente fusionado con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde $Y^1$ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^5$, $OR^5$, $SR^5$, $S(O)R^5$, $SO_2R^5$, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, $NH_2$, $NHR^5$, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^5$, $SO_2N(R^5)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I;

$L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; y

$Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo $C_{3-11}$ de cadena ramificada, $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$

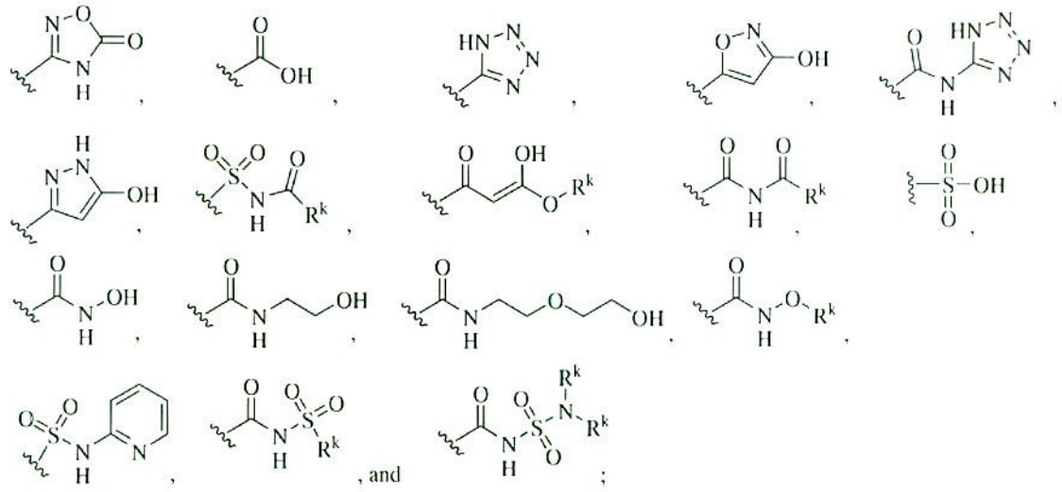
heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde $Y^2$ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SR^8$, $S(O)R^8$, $SO_2R^8$, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, $NH_2$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^8$, $SO_2N(R^8)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I; o

$L^1$ es un enlace; y

$Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo representado por $Y^2$ están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde cada $Y^2$ y cada anillo fusionado con $Y^2$ están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SR^8$, $S(O)R^8$, $SO_2R^8$, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, $NH_2$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^8$, $SO_2N(R^8)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I;

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

$Z^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en



;

$R^1$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en halo, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

$R^2$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en deuterio, halo, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

dos $R^2$ que se unen al mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman opcionalmente un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo;

$R^3$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en halo, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

$R^4$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $NR^{12}R^{13}$, $OR^{12}$, CN, $NO_2$, halógeno, $C(O)OR^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}S(O)_2R^{14}$, $NR^{12}S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)R^{14}$ y $R^{14}$;

$R^5$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, $C_{1-6}$ hidroxialquilo, arilo, heterociclilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo;

$R^{6A}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

$R^6$ y $R^7$, en cada instancia, se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, $R^{15}$, $OR^{15}$, $SR^{15}$, $S(O)R^{15}$, $SO_2R^{15}$, $C(O)R^{15}$, $CO(O)R^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $OC(O)OR^{15}$, $NH_2$, $NHR^{15}$, $N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHS(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, $NR^{15}C(O)OR^{15}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{15}$, $NHC(O)N(R^{15})_2$, $NR^{15}C(O)NHR^{15}$, $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{15}$, $C(O)NHSO_2R^{15}$, $C(O)NR^{15}SO_2R^{15}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{15}$, $SO_2N(R^{15})_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I;

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

$R^9$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, cicloalquilo, fenilo y $(CH_2)_{1-4}$ fenilo; y

$R^{10}$ y $R^{11}$, en cada instancia, se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{3-6}$ cicloalquilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, fenilo y $(CH_2)_{1-4}$-fenilo; o

$R^{10}$ y $R^{11}$, o $R^{10}$ y $R^9$, junto con el átomo al cual están unidos se combinan para formar un heterociclilo;

$R^k$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{3-7}$ heterocicloalquilo, $C_{3-7}$ cicloalquilo y $C_{1-6}$ haloalquilo; donde $R^k$ $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, y $C_{2-6}$ alquinilo están opcionalmente sustituidos con arilo, heterociclilo, cicloalquilo, o cicloalquenilo;

$R^{12}$ y $R^{13}$, en cada instancia, se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo y $(CH_2)_{1-4}$ fenilo;

$R^{14}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo y $C_{1-4}$ haloalquilo;

$R^{12}$ y $R^{13}$, o $R^{12}$ y $R^{14}$, en cada instancia, junto con el al cual están unidos, opcionalmente se combinan para formar un heterociclilo;

$R^{15}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, $C_{1-4}$ hidroxialquilo, arilo, heterociclilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo; donde $R^{15}$ $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, y $C_{1-4}$ hidroxialquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, $C_{1-4}$ hidroxialquilo, $C_{1-4}$ alcoxi, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, heteroarilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo, $NH_2$, $C(O)NH_2$, $SO_2NH_2$, C(O)H, C(O)OH, (O), OH, CN, $NO_2$, $OCF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br y I;

$R^{16}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, $C_{1-4}$ hidroxialquilo, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, heteroarilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo; donde $R^{16}$ $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, y $C_{1-4}$ hidroxialquilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en $OCH_3$, $OCH_2CH_2OCH_3$, y $OCH_2CH_2NHCH_3$;

q es 1, 2, o 3;

s es 0, 1, 2, o 3;

r es 0, 1, 2, o 3;

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

m es 0, 1, 2, o 3;

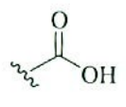
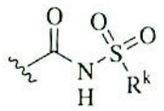
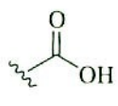
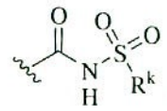
n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6; y

p es 0, 1, o 2.

En otra forma de realización de la fórmula (I), $Y^1$ es pirrolilo, pirazolilo, o triazolilo.

En otra forma de realización de la fórmula (I), $Y^1$ es piridinilo o fenilo.

En otra forma de realización de la fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo; que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (I), $Y^1$ es pirrolilo, pirazolilo, o triazolilo, y X es benzo[d]tiazolilo; que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (I), $Y^1$ es piridinilo o fenilo, y X es benzo[d]tiazolilo; que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro $R^4$.

En otra forma de realización de la fórmula (I), $Y^1$ es pirrolilo, pirazolilo, o triazolilo; y $Z^1$ es  , or  . En otra forma de realización de la fórmula (I), $Y^1$ es piridinilo o fenilo; y $Z^1$ es  , or  .

En otra forma de realización de la fórmula (I), $Y^1$ es pirrolilo, pirazolilo, o triazolilo; $L^1$ es $(CR^6R^7)_q$; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, $C_{5-6}$ heteroarilo, y $C_{3-7}$ heterocicloalquilo; donde $R^6$ y $R^7$, en cada instancia, son $R^{15}$ o hidrógeno; y q es 1, 2, o 3. En otra forma de realización de la fórmula (I), $Y^1$ es piridinilo o fenilo; $L^1$ es $(CR^6R^7)_q$; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, $C_{5-6}$ heteroarilo, y $C_{3-7}$ heterocicloalquilo; donde $R^6$ y $R^7$, en cada instancia, son $R^{15}$ o hidrógeno; y q es 1, 2, o 3.

En otra forma de realización de la fórmula (I), $Y^1$ es pirrolilo, pirazolilo, o triazolilo; $L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_s$-$C(O)NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$ - $(CR^6R^7)_r$; s es 0; r es 0 o 1; $R^{6A}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, y $C_{1-6}$ alquilo; y $R^6$ y $R^7$, en cada instancia, son hidrógeno. En otra forma de realización de la fórmula (I), $Y^1$ es piridinilo o fenilo; $L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$C(O)NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$ - $(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; s es 0; r es 0 o 1; $R^{6A}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, y $C_{1-6}$ alquilo; y $R^6$ y $R^7$, en cada instancia, son hidrógeno.

Aun otra forma de realización hace referencia a un compuesto de la fórmula (I), seleccionado entre el grupo que consiste en

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[(1R,2R,3R,5S)-2-(2-metoxietil)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

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

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

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

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

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

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

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

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[(1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-il]metil}-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[(1-metilciclohexil)carbonil]amino}fenil)piridin-2-carboxílico;

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

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-ciano-3-[(ciclohexilsulfonil)(metil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico;

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

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

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

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

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

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

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)piridin-2-carboxílico; y sales efectivas para terapia, metabolitos, prodrogas, sales de metabolitos, y sales de prodrogas del mismo.

Otra forma de realización se refierea una composición para el tratamiento de 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, formas malignas linfoides originadas de células T o de células B, melanoma, leucemia mielogénica, 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 donde dicha composición comprende un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Otra forma de realización se refierea un método para el tratamiento de 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, formas malignas linfoides originadas de células T o de células B, melanoma, leucemia mielogénica, 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 donde dicha composición comprende administrarle a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Otra forma de realización se refiere a un método de tratamiento de 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, formas malignas linfoides originadas de células T o de células B, melanoma, leucemia mielogénica, 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, en donde dicho método comprende administrarle al paciente una 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

### *Abreviaturas y definiciones*

A menos que se los defina de otro modo en la presente, los términos científicos y técnicos usados en conexión con la presente invención tienen los significados que comúnmente les dan aquellos versados en la técnica. El significado y el alcance de los términos debería estar claro; sin embargo, en el caso en que haya una ambigüedad latente, las definiciones proporcionadas en la presente tendrán prioridad sobre cualquier definición de diccionario o extrínseca. En esta solicitud, el uso de "o" denota "y/o", a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término "incluir", así

como otras formas, tales como "incluye" e "incluido", no es limitativo. Con referencia al uso de los términos "comprenden" o "comprende" o "que comprende" en este documento (incluyendo las reivindicaciones), los solicitantes indican que a menos que el contexto indique lo contrario, dichos términos se usan sobre la base y para una clara comprensión que se deben interpretar de una forma inclusiva, antes que exclusiva, y que los Solicitantes pretenden que cada uno de dichos términos se interpreten en tal sentido con referencia a esta solicitud de patente, incluyendo las reivindicaciones indicadas más adelante. Para una variable que ocurre más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto de la invención o cualquier otra de las fórmulas que figuran aquí, su definición para cada vez que ocurre es independiente de su definición en todas las otras veces que ocurre. Las combinaciones de sustituyentes están permitidas pero solamente si dichas combinaciones dan como resultado un compuesto estable. Los compuestos estables son compuestos que se pueden aislar de una mezcla de reacción en un grado de pureza que sea útil.

Se podrá comprender que se mantienen las valencias apropiadas para todas las combinaciones en la presente, que los grupos monovalentes con más de un átomo se unen por su extremo izquierdo, y que las unidades divalentes se dibujan de izquierda a derecha.

Como se los usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, los siguientes términos tienen el significado que se indica.

El término "alquilo" (ya sea solo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere una cadena lineal o ramificada saturada de un sustituyente hidrocarbilo que típicamente contiene entre 1 y 10 átomos de carbono aproximadamente, o en otra forma de realización, entre 1 y 8 átomos de carbono aproximadamente; en otra forma de realización, entre 1 y 6 átomos de carbono aproximadamente, y en otra forma de realización, entre 1 y 4 átomos de carbono aproximadamente. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, iso-amilo y hexilo y semejantes.

El término "alquenilo" (ya sea solo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere una cadena lineal o ramificada de un sustituyente hidrocarbilo que contiene una o más uniones dobles y típicamente contiene entre 2 y 10 átomos de carbono aproximadamente, o en otra forma de realización, entre 2 y 8 átomos de carbono aproximadamente; en otra forma de realización, entre 2 y 6 átomos de carbono aproximadamente, y en otra forma de realización, entre 2 y 4 átomos de carbono aproximadamente. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen etenilo (vinilo); 2-propenilo; 3-propenilo; 1,4-pentadienilo; 1,4-butadienilo; 1-butenilo; 2-butenilo y 3-butenilo y semejantes.

El término "alquinilo" (ya sea solo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere una cadena lineal o ramificada de un sustituyente hidrocarbilo que contiene una o más uniones triples y típicamente contiene entre 2 y 10 átomos de carbono aproximadamente, o en otra forma de realización, entre 2 y 8 átomos de carbono aproximadamente; en otra forma de realización, entre 2 y 6 átomos de carbono aproximadamente, y en otra forma de realización, entre 2 y 4 átomos de carbono aproximadamente. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen etinilo, 2-propinilo, 3-propinilo, 2-butinilo y 3-butinilo y semejantes.

El término "carbociclilo" (ya sea solo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo cíclico saturado (es decir, "cicloalquilo"), cíclico parcialmente saturado (es decir, "cicloalquenilo") o completamente insaturado (es decir, "arilo") que contiene entre 3 y 14 átomos de carbono del anillo (los "átomos del anillo" son los átomos unidos entre sí para formar el anillo o los

anillos de un sustituyente cíclico). Un carbociclilo puede ser una estructura de un único anillo (monocíclico) o un anillo policíclico.

Un carbociclilo puede ser una estructura de anillo único, que típicamente contiene entre 3 y 8 átomos de anillo, más típicamente entre 3 y 6 átomos de anillo y más típicamente aún entre 5 y 6 átomos de anillo. Los ejemplos de dichos carbociclilos de un solo anillo incluyen ciclopropilo (ciclopropanilo), ciclobutilo (ciclobutanilo), ciclopentilo (ciclopentanilo), ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo (ciclohexanilo), ciclohexenilo, ciclohexadienilo, ciclooxtanilo y fenilo. Como alternativa, un carbociclilo puede ser policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). Los ejemplos de carbociclilos policíclicos incluyen carbociclilos con puentes, fusionados, y espirocíclicos. En un carbociclilo espirocíclico, dos anillos diferentes comparten un átomo en común. Los ejemplos de carbociclilos espirocíclicos incluyen el espiropentanilo, el espiro[3.5]nonanilo y el espiro[2.5]octanilo. En un carbociclilo con puentes, los anillos comparten por lo menos dos átomos no adyacentes en común. Los ejemplos de carbociclilos con puentes incluyen biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo, y adamantanilo (triciclo[3.3.1.1$^{3,7}$]decanilo). En un sistema carbociclilo de anillos fusionados, pueden haber dos o más anillos fusionados entre sí, de manera tal que dos anillos comparten una unión en común. Los ejemplos de carbociclilos con dos o tres anillos fusionados incluyen naftalenilo, tetrahidronaftalenilo (tetralinilo), indenilo, indanilo (dihidroindenilo), antracenilo, fenantrenilo, y decalinilo.

El término "cicloalquilo" (ya sea solo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo cíclico saturado que contiene entre 3 y 14 átomos de carbono en el anillo. Un cicloalquilo puede ser un único anillo carbonado, que típicamente contiene entre 3 y 8 átomos de carbono en el anillo y más típicamente entre 3 y 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de cicloalquilos de un solo anillo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo y ciclooctanilo. Como alternativa, un cicloalquilo puede ser policíclico o puede contener más de un anillo. Los ejemplos de carbociclilos policíclicos incluyen carbociclilos con puentes, fusionados, y espirocíclicos. Los ejemplos de cicloalquilos con puentes incluyen el adamantanilo (triciclo[3.3.1.1$^{3,7}$]decanilo) y el biciclo[3.1.1]heptanilo.

El término "$C_x$-$C_y$ cicloalquilo" hace referencia a un sistema de anillos de cicloalquilo que contiene entre x e y átomos de carbono. Por ejemplo, un "$C_3$-$C_7$ cicloalquilo" hace referencia a un sistema de anillos de cicloalquilo que contiene entre 3 y 7 átomos de carbono.

El término "cicloalquenilo" (ya sea solo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo cíclico parcialmente saturado que contiene entre 3 y 14 átomos de carbono en el anillo. Un cicloalquenilo puede ser un único anillo carbonado, que típicamente contiene entre 3 y 8 átomos de carbono en el anillo y más típicamente entre 4 y 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de cicloalquenilos con un solo anillo incluyen el ciclopentenilo y el ciclohexenilo. Como alternativa, un cicloalquenilo puede ser policíclico o puede contener más de un anillo. Los ejemplos de cicloalquenilos policíclicos incluyen carbociclilos con puentes, fusionados, y espirocíclicos. Los ejemplos de cicloalquenilos con puentes incluyen el biciclo[2.2.1]hept-2-enilo.

El término "$C_x$-$C_y$ cicloalquenilo" hace referencia a un sistema de anillos de cicloalquenilo que contiene entre x e y átomos de carbono. Por ejemplo, un "$C_4$-$C_7$ cicloalquenilo" hace referencia a un sistema de anillos de cicloalquenilo que contiene entre 4 y 7 átomos de carbono.

El término "arilo" (ya sea solo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un carbociclilo aromático que contiene entre 6 y 14 átomos de carbono en el anillo. Un arilo puede ser

monocíclico o policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). En el caso de los anillos aromáticos policíclicos, solo es necesario que un anillo en el sistema policíclico sea insaturado mientras que el(los) anillo(s) restante(s) puede(n) ser saturado(s), parcialmente saturado(s) o insaturado(s). Los ejemplos de arilos incluyen fenilo, naftalenilo, indenilo, indanilo y tetrahidronaftilo.

El término "heteroarileno" hace referencia a un heteroareno divalente.

El término "arileno" hace referencia a un areno divalente.

El término "fenileno" hace referencia a un benceno divalente.

En algunos casos, la cantidad de átomos de carbono de un sustituyente (por ejemplo, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo o arilo) se indica con el prefijo "$C_x$-$C_y$-", donde x es la cantidad mínima e y es la cantidad máxima de átomos de carbono. De esta manera, por ejemplo, un "$C_1$-$C_6$-alquilo" hace referencia a un alquilo que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono. A modo de ilustración adicional, un $C_3$-C8-cicloalquilo significa un anillo hidrocarbilo saturado que contiene entre 3 y 8 átomos de carbono en el anillo.

El término "$C_{x-y}$ alquilo con una cadena ramificada" hace referencia a un sustituyente que es un hidrocarbilo saturado que contiene entre x e y átomos de carbono, donde la unión ocurre a través de un radical de carbono que es un grupo dialquilo trivalente o un grupo trialquilo tetravalente. Los ejemplos de los sustituyentes de este tipo incluyen el isopentanilo (pentan-3-ilo), el neopentanilo (2,2-dimetilpropan-2-ilo), el heptan-4-ilo y el 2,6-dimetilheptan-4-ilo.

El término "$C_{3-11}$ alquilo con una cadena ramificada" hace referencia a un sustituyente que es un hidrocarbilo saturado que contiene entre 3 y 11 átomos de carbono, donde la unión ocurre a través de un radical de carbono que es un grupo dialquilo trivalente o un grupo trialquilo tetravalente.

El término "hidrógeno" (ya sea solo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un radical hidrógeno y se puede representar con -H.

El término "hidroxi" (ya sea solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -OH.

El término "carboxi" (ya sea solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -C(O)-OH.

El término "amino" (ya sea solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa $-NH_2$.

El término "halógeno" o "halo" (ya sea solo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere un radical flúor (que se puede representar como -F), un radical cloro (que se puede representar como -Cl), un radical bromo (que se puede representar como -Br) o un radical yodo (que se puede representar como -I).

Si un sustituyente se describe como "sustituido", significa que hay un radical que no es hidrógeno en el lugar de un radical hidrógeno sobre un carbono o nitrógeno del sustituyente. Así, por ejemplo, un sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en el cual al menos un radical que no es hidrógeno está en el lugar de un radical hidrógeno sobre el sustituyente alquilo. A fines ilustrativos, un monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un radical flúor y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos radicales flúor. Se debe tener en cuenta que si hay más de una sustitución sobre un sustituyente, cada radical que no es hidrógeno pueden ser idénticos o diferentes (a menos que se indique lo contrario).

Si un sustituyente se describe como "optativamente sustituido", el sustituyente puede estar (1) no sustituido o (2) sustituido. Si un sustituyente se describe como sustituido opcionalmente con un número particular máximo de radicales distintos de hidrógeno, dicho sustituyente puede (1) no estar sustituido; o (2) estar sustituido por un número que comprende hasta dicho número particular de radicales distintos de hidrógeno o por un número que comprende hasta el número máximo de

posiciones sustituibles sobre el sustituyente, cualquiera de ellos sea el menor. Así, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo sustituido opcionalmente con hasta 3 radicales distintos de hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos que 3 posiciones sustituibles estará sustituido opcionalmente con hasta tantos radicales distintos de hidrógeno como posiciones sustituibles haya en el heteroarilo. A fines ilustrativos, un tetrazolilo (que solamente tiene una posición sustituible) estará sustituido opcionalmente con hasta un radical distinto de hidrógeno. A efectos ilustrativos adicionales, si se describe un nitrógeno de amino como sustituido opcionalmente con hasta 2 radicales distintos de hidrógeno, entonces un nitrógeno de un amino primario estará sustituido opcionalmente con hasta 2 radicales distintos de hidrógeno, en tanto un nitrógeno de un amino secundario estará sustituido opcionalmente con tan solo 1 radical distinto de hidrógeno como máximo.

En esta solicitud de patente los términos "sustituyente" y "radical" se usan indistintamente.

El prefijo "halo" indica que el sustituyente al cual se refiere dicho prefijo está sustituido con uno o varios radicales halógeno seleccionados independientemente entre sí. Por ejemplo, un haloalquilo se refiere a un sustituyente alquilo en el cual al menos un radical hidrógeno está reemplazado por un radical halógeno. Los ejemplos de haloalquilos incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y 1,1,1-trifluoroetilo. Se debe tener en cuenta que si un sustituyente está sustituido por más de un radical halógeno, dichos radicales halógeno pueden ser idénticos o diferentes (a menos que se indique lo contrario).

El prefijo "perhalo" indica que cada radical hidrógeno sobre el sustituyente al cual está unido el prefijo está reemplazado por un radical de halógeno seleccionado de forma independiente, es decir, cada radical hidrógeno sobre el sustituyente está reemplazado por un radical halógeno. Si todos los radicales halógeno son idénticos, el prefijo identificará típicamente el radical halógeno. Así, por ejemplo, el término "perfluoro" significa que cada radical hidrógeno sobre el sustituyente al cual está unido el prefijo, está sustituido con un radical flúor. A fines ilustrativos, el término "prefluoroalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo donde hay un radical flúor en lugar de cada radical hidrógeno.

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

El término "aminocarbonilo" (ya sea solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -C(O)-$NH_2$.

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

El término "oxi" (ya sea solo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un sustituyente éter y se puede representar como -O-.

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

El término "alquilamino" (ya sea solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa –alquil-$NH_2$.

El término "alquiloxi" (ya sea solo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un sustituyente alquiléter, es decir, -O-alquilo. Los ejemplos de dicho sustituyente incluyen metoxi (-O-$CH_3$), etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y ter-butoxi.

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

El término "aminoalquilcarbonilo" (ya sea solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa -C(O)-alquil-$NH_2$.

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

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

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

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

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

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

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

El término "tio" o "tia" (solo o en combinación con otros términos) hace referencia a un reemplazo por un radical que contiene grupos sulfurados. Por ejemplo, un sustituyente de tiaéter hace referencia a un sustituyente de éter que comprende un grupo sulfurado divalente en lugar del átomo de oxígeno propio del éter. Dicho sustituyente se puede representar como -S-. Por ejemplo, "alquil-tio-alquilo" se refiere a alquil-S-alquilo (alquil-sulfanil-alquilo).

El término "tiol" o "sulfhidrilo" (ya sea solo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un sustituyente sulfhidrilo y se puede representar como -SH.

El término "(tiocarbonilo)" (ya sea solo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un carbonilo en el cual el átomo de oxígeno ha sido reemplazado por un azufre. Dicho sustituyente se puede representar como -C(S)-.

El término "sulfonilo" (ya sea solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa $-S(O)_2-$.

El término "aminosulfonilo" (ya sea solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa $-S(O)_2-NH_2$.

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

El término "heterociclilo" (ya sea solo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere una estructura en anillo saturada (es decir, "heterocicloalquilo"), parcialmente saturado (es decir, "heterocicloalquenilo") o completamente insaturado (es decir, "heteroarilo") que contiene un total de 3 a 14 átomos del anillo. Al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), donde los restantes átomos del anillo se seleccionan de forma independiente del grupo formado por carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un heterociclilo puede ser una estructura de un único anillo (monocíclico) o un anillo policíclico.

Un heterociclilo puede ser un solo anillo, que típicamente contiene entre 3 y 7 átomos de anillo, más típicamente entre 3 y 6 átomos de anillo y más típicamente aún entre 5 y 6 átomos de anillo. Los ejemplos de heterociclilos 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 (incluido 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-

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

Como alternativa, un heterociclilo puede ser policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). Los ejemplos de heterociclilos policíclicos incluyen heterociclilos con puentes, fusionados, y espirocíclicos. En un heterociclilo espirocíclico, dos anillos diferentes comparten un átomo en común. En un heterociclilo con puentes, los anillos comparten por lo menos dos átomos no adyacentes en común. Los ejemplos de heterociclilos con puentes incluyen el 2-oxatriciclo[3.3.1.1$^{3,7}$]decano. En un heterociclilo de anillos fusionados, pueden haber dos o más anillos fusionados entre sí, de manera tal que dos anillos comparten una unión en común. Los ejemplos de heterociclilos que contienen dos o tres anillos fusionados incluyen el imidazopirazinilo (lo que abarca el imidazo[1,2-a]pirazinilo), el imidazopiridinilo (lo que abarca el imidazo[1,2-a]piridinilo), el imidazopiridazinilo (lo que abarca el imidazo[1,2-b]piridazinilo), el tiazolopiridinilo (lo que abarca el tiazolo[5,4-c]piridinilo, el tiazolo[5,4-b]piridinilo, el tiazolo[4,5-b]piridinilo y el tiazolo[4,5-c]piridinilo), el indolizinilo, el piranopirrolilo, el 4H-quinolizinilo, el purinilo, el naftiridinilo, el piridopiridinilo (lo que abarca el pirido[3,4-b]-piridinilo, el pirido[3,2-b]-piridinilo y el pirido[4,3-b]-piridinilo) y el pteridinilo. Otros ejemplos de heterociclilos con anillos fusionados incluyen los heterociclilos que están fusionados con grupos benzo, tales como el dihidrocromenilo, el tetrahidroisoquinolinilo, el indolilo, el isoindolilo (que también puede denominarse isobenzazolilo o pseudoisoindolilo), el indoleninilo (pseudoindolilo), el isoindazolilo (benzpirazolilo), el benzazinilo (lo que abarca el quinolinilo (1-benzazinilo) y el isoquinolinilo (2-benzazinilo)), el ftalazinilo, el quinoxalinilo, el quinazolinilo, el benzodiazinilo (lo que abarca el cinolinilo (1,2-benzodiazinilo) y el quinazolinilo (1,3-benzodiazinilo)), el benzopiranilo (lo que abarca el cromanilo y el isocromanilo), el benzoxazinilo (lo que abarca el 1,3,2-benzoxazinilo, el 1,4,2-benzoxazinilo, el 2,3,1-benzoxazinilo y el 3,1,4-benzoxazinilo), el benzo[d]tiazolilo y el benzisoxazinilo (lo que abarca el 1,2-benzisoxazinilo y el 1,4-benzisoxazinilo).

El término "heterocicloalquilo" (solo o en combinación con otros términos significa un heterociclilo saturado.

El término "$C_x$-$C_y$ heterocicloalquilo" hace referencia a un sistema de anillos de heterocicloalquilo que contiene entre x e y átomos en los anillos. Por ejemplo, un "$C_3$-$C_7$ heterocicloalquilo" hace referencia a un sistema de anillos de heterocicloalquilo que contiene entre 3 y 7 átomos en los anillos.

El término "heterocicloalquenilo" (solo o en combinación con otros términos significa un heterociclilo parcialmente saturado.

El término "$C_x$-$C_y$ heterocicloalquenilo" hace referencia a un sistema de anillos de heterocicloalquenilo que contiene entre x e y átomos en los anillos. Por ejemplo, un "$C_3$-$C_7$ heterocicloalquenilo" hace referencia a un sistema de anillos de heterocicloalquenilo que contiene entre 3 y 7 átomos en los anillos.

El término "heteroarilo" (ya sea solo o en combinación con otro(s) término(s)) se refiere a un heterociclilo aromático que contiene entre 5 y 14 átomos de anillo. Un heteroarilo puede ser un solo anillo o 2 ó 3 anillos fusionados. Los ejemplos de heteroarilos incluyen los anillos de 6 miembros que pueden actuar como sustituyentes, como es el caso del piridilo, el pirazilo, el pirimidinilo, el piridazinilo, el 1,3,5-triazinilo, el 1,2,4-triazinilo o el 1,2,3-triazinilo, los anillos de 5 miembros que pueden actuar como sustituyentes, tales como el triazolilo, el pirrolilo, el imidazilo, el furanilo, el tiofenilo, el pirazolilo, el oxazolilo, el isoxazolilo, el tiazolilo, el 1,2,3-oxadiazolilo, el 1,2,4-oxadiazolilo, el 1,2,5-oxadiazolilo, el 1,3,4-oxadiazolilo o el isotiazolilo, los anillos de 5 miembros fusionados con anillos de 6 miembros que pueden actuar como sustituyentes, por ejemplo, el imidazopirazinilo (lo que abarca el imidazo[1,2-a]pirazinilo), el imidazopiridinilo (lo que abarca el imidazo[1,2-a]piridinilo), el imidazopiridazinilo (lo que abarca el imidazo[1,2-b]piridazinilo), el tiazolopiridinilo (lo que abarca el tiazolo[5,4-c]piridinilo, el tiazolo[5,4-b]piridinilo, el tiazolo[4,5-b]piridinilo y el tiazolo[4,5-c]piridinilo), el benzo[d]tiazolilo, el benzotiofuranilo, el benzisoxazolilo, el benzoxazolilo, el purinilo o el antranililo, y los anillos de 6 miembros fusionados con anillos de 6 miembros que pueden actuar como sustituyentes, tales como el benzopiranilo, el quinolinilo, el isoquinolinilo, el cinolinilo, el quinazolinilo o el benzoxazinilo. Los heteroarilos también pueden ser heterocilos con elementos aromáticos que presentan resonancia (con 4N + 2 electrones pi), como es el caso del piridonilo (lo que abarca el pirid-2(1*H*)-onilo y el pirid-4(1*H*)-onilo), el pirimidonilo (lo que abarca el piramid-2(1*H*)-onilo y el piramid-4(3*H*)-onilo), el piridazin-3(2*H*)-onilo y el pirazin-2(1H)-onilo.

El término "$C_x$-$C_y$ heteroarilo" hace referencia a un sistema de anillos de heteroarilo que contiene entre x e y átomos en los anillos. Por ejemplo, un "$C_5$-$C_6$ heteroarilo" hace referencia a un sistema de anillos de heteroarilo que contiene 5 ó 6 átomos en los anillos.

El término "heteroarileno" hace referencia a un grupo heteroarilo.

El prefijo unido a un sustituyente de múltiples componentes solamente se aplica al primer componente. A efectos ilustrativos, el término "alquilcicloalquilo" contiene dos componentes: alquilo y cicloalquilo. Por consiguiente, el prefijo $C_1$-$C_6$- sobre el $C_1$-$C_6$-alquilcicloalquilo significa que el componente alquilo del alquilcicloalquilo contiene entre 1 y 6 átomos de carbono; el prefijo $C_1$-$C_6$- no describe el componente cicloalquilo. A fines ilustrativos adicionales, el prefijo "halo" en el término haloalquiloxialquilo indica que solamente el componente alquioxi del sustituyente alquiloxialquilo está sustituido con uno o más radicales halógeno. Si la sustitución con halógeno puede tener lugar como alternativa o además sobre el componente alquilo, el sustituyente se describiría como "alquiloxialquilo sustituido con halógeno" en lugar de "haloalquiloxialquilo. Y finalmente, si la sustitución con halógeno solamente se puede producir sobre el componente alquilo, el sustituyente se describiría como "alquiloxihaloalquilo".

Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o suprimir una enfermedad y/o los síntomas asociados a la misma.

Los términos "prevenir" y "prevención" se refieren a un método para prevenir el inicio de una enfermedad y/o los síntomas asociados a la misma o impedir que un sujeto contraiga una enfermedad. Según se usa aquí, "prevenir" y "prevención" también incluyen retrasar el inicio de una

enfermedad y/o los síntomas asociados a la misma y reducir el riesgo de que un sujeto contraiga una enfermedad.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto que se está administrando que es suficiente para prevenir el desarrollo de uno o más de los síntomas de la condición o el trastorno que se está tratando o aliviarlo(s) en cierta extensión.

El término "modular" se refiere a la capacidad de un compuesto de aumentar o reducir la función, o la actividad, de una quinasa. "Modulación", según se usa aquí en sus diversas formas, abarca al antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial de la actividad asociada con la quinasa. Los inhibidores de quinasas son, por ejemplo, compuestos que se unen para bloquear parcialmente o totalmente un estímulo, reducirlo, impedirlo, retrasar la activación, desactivar, reducir la sensibilidad, o reducir la expresión en la transducción de una señal. Los activadores de quinasas son compuestos que se unen, por ejemplo, para estimular, aumentar, abrir, activar, facilitar, intensificar la activación, sensibilizar o incrementar la expresión en la transducción de una señal.

El término "composición" según se usa aquí pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes que se especifican en las cantidades que se especifican, así como cualquier producto que se obtenga como resultado, directa o indirectamente, por combinación de los ingredientes que se especifican en las cantidades que se especifican. "Aceptable para uso farmacéutico" significa que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para quien los recibe.

Según se define aquí, el "sujeto" incluye animales tales como mamíferos, que incluyen, pero de manera no taxativa, primates (por ejemplo, humanos), vacas, oveja, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones etcétera. En las realizaciones preferidas, el sujeto es un sujeto humano.

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

El término "grupo protector de C(O)OH," como se lo utiliza en la presente, significa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1,1-dimetilpropilo, n-butilo, tert-butilo, fenilo, naftilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, para-nitrobencilo, para-metoxibencilo, bis(para-metoxifenil)metilo, acetilmetilo, benzoilmetilo, para-nitrobenzoilmetilo, para-bromobenzoilmetilo, para-metansulfonilbenzoilmetilo, 2-tetrahidropiranilo 2-tetrahidrofuranilo, 2,2,2-tricloro-etilo, 2-(trimetilsilil)etilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, pivaloiloximetilo, ftalimidometilo, succinimidometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, metiltiometilo, 2-metiltioetilo, feniltiometilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, trimetilsililo,

trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, tert-butildimetilsililo, tert-butildifenilsililo, difenilmetilsililo, y tert-butilmetoxifenilsililo.

El término "grupo protector de OH o SH," como se lo utiliza en la presente, significa benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, tert-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-benziltiocarbonilo, 4-etoxi-1-naftiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, pivaloilo, benzoilo, metilo, tert-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, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, metoximetilo, metiltiometilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloro-etoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 1-etoxietilo, metansulfonilo, para-toluenesulfonilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, tert-butildimetilsililo, tert-butildifenilsililo, difenilmetilsililo, y tert-butilmetoxifenilsililo.

*Compuestos*

Los compuestos de la presente pueden presentarse como 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 a ambos lados del enlace doble carbono-carbono o carbono-nitrógeno y el término "Z" representa sustituyentes de orden superior por el mismo lado del enlace doble carbono-carbono o carbono-nitrógeno, determinado según las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog. Los compuestos de esta invención también pueden existir como una mezcla de isómeros "E" y "Z". A los sustituyentes que se encuentran alrededor de un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo ocasionalmente se les asigna una configuración cis o trans.

Los compuestos de esta invención pueden contener átomos de carbono sustituidos de manera asimétrica en la configuración R o S, en donde los términos "R" y "S" son como se definen en IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, *Pure Appl. Chem.*(1976) 45, 13-10. Los compuestos que contienen átomos de carbono sustituidos de manera asimétrica con cantidades iguales de configuraciones R y S son racémicos en dichos átomos de carbono. Los átomos que presentan una mayor proporción de una configuración que de la opuesta se denominan sobre la base de la configuración más preponderante, donde dicha proporción preferiblemente supera un valor aproximado de 85%-90%, más preferiblemente supera un valor aproximado de 95%-99%, y aun más preferiblemente supera un valor aproximado de 99%. En este contexto, la presente invención abarca las mezclas racémicas, los estereoisómeros relativos o absolutos y las mezclas de estereoisómeros relativos o absolutos.

*Compuestos con una mayor proporción de isótopos o marcados*

Los compuestos de la invención pueden existir en una forma marcada con isótopos o en una forma enriquecida que contiene uno o más átomos que tienen una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o del número másico más abundante en la naturaleza. Los isótopos pueden ser isótopos radioactivos o no radioactivos. Los isótopos de átomos tales como hidrógeno,

carbono, fósforo, azufre, flúor, cloro y iodo incluyen, pero en un sentido no limitativo, $^{2}H$, $^{3}H$, 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 se encuentran dentro del alcance de esta invención.

En otra forma de realización, los compuestos marcados con isótopos contienen deuterio ($^{2}H$), tritio ($^{3}H$) o isótopos de $^{14}C$. Los compuestos marcados con isótopos de esta invención se pueden preparar mediante los métodos generales bien conocidos por los especialistas en la técnica. Dichos compuestos marcados con isótopos se pueden preparar convenientemente utilizando los procedimientos divulgados en los Ejemplos y Esquemas por sustitución de un reactivo marcado con isótopos de fácil acceso por un reactivo no marcado. En algunos casos, los compuestos pueden ser tratados con un reactivo marcado con isótopos para intercambiar un átomo normal por su isótopo, por ejemplo, se puede intercambiar hidrógeno por deuterio por acción de un ácido deutérico, tal como $D_2SO_4/D_2O$. Además de lo anterior, los procedimientos e intermediarios relevantes se divulgan, por ejemplo, en Lizondo, J et al., *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J *et al.*, *J Med Chem*, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B et al., *Org Lett*, 5(7), 963 (2003); publicaciones de PCT WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; Patentes de los EE.UU. Nº: 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; y las publicaciones de Solicitudes de Patente de los EE.UU. Nº: 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; y 20090082471, los métodos se incorporan en la presente a modo de referencia.

Los compuestos marcados con isótopos de la invención se pueden usar como estándares para determinar la eficacia de los inhibidores de Bcl-xL en ensayos de unión. Los compuestos que contienen isótopos se han utilizado en la investigación farmacéutica para conocer el destino metabólico in vivo de los compuestos por evaluación del mecanismo de acción y de la vía metabólica del compuesto progenitor no marcado con isótopos (Blake et al., *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975)). Dichos estudios metabólicos son importantes en el diseño del fármacos terapéuticas seguras y efectivas, ya sea porque el compuesto activo administrado *in vivo* al paciente o porque los metabolitos producidos a partir del compuesto progenitor han demostrado ser tóxicos o carcinogénicos (Foster et al., *Advances in Drug Research*, Vol. 14. 2-36, Academic press, Londres, 1985; Kato et al., J. *Labelled Comp. Radiopharmaceut.*, 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88 (1999).

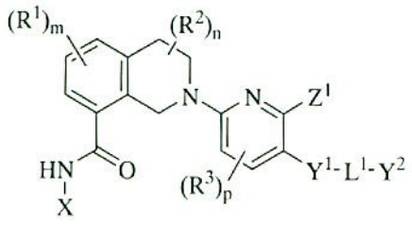
Además, las drogas que contienen isótopos no radioactivos, tales como las drogas deuteradas denominadas "drogas pesadas", se pueden usar para el tratamiento de enfermedades y condiciones relacionadas con la actividad Bcl-xL. El incremento de la cantidad de un isótopo presente en un compuesto por encima de su abundancia natural se denomina enriquecimiento. Los ejemplos de cantidad de enriquecimiento incluyen entre 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, hasta aproximadamente 100% mol. Se ha efectuado y mantenido el reemplazo de hasta aproximadamente 15% del átomo normal con un isotopo pesado durante un período de días a semanas en mamíferos, incluso en roedores y perros, observándose un mínimo de efectos adversos (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; Czakja D M et al., Am. J. Physiol. 1961 201: 357). Se encontró que un reemplazo agudo de tanto como un 15%-23% en fluidos humanos con deuterio no causaba toxicidad (Blagojevic N et al., en "Dosimetry & Tratamiento

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)).

Una marcación estable con isótopos de un fármaco altera sus propiedades fisicoquímicas tales como pKa y solubilidad de lípidos. Estos efectos y alteraciones pueden afectar la respuesta farmacodinámica de la molécula del fármaco si la sustitución isotópica afecta una región comprometida en una interacción de ligando-receptor. Mientras que algunas de las propiedades físicas de una molécula marcada con un isótopo estable son diferentes de las de aquellas no marcadas, las propiedades químicas y biológicas son las mismas, con una importante excepción: debido a la mayor masa del isótopo pesado, toda unión que involucre al isótopo pesado y otro átomo será más fuerte que la misma unión entre el isótopo liviano y dicho átomo. Por lo tanto, la incorporación de un isótopo en un sitio de transformación enzimática o del metabolismo va a demorar tales reacciones alterando potencialmente el perfil farmacocinético o la eficacia con relación al compuesto no isotópico.

Los grupos adecuados para X, $Y^1$, $L^1$, $Y^2$, $Z^1$, $R^1$, $R^2$, $R^3$, m, n, y p en compuestos de la fórmula (I) se seleccionan en forma independiente. Las formas de realización descritas de la presente invención pueden combinarse. Dicha combinación está contemplada por la presente invención y se encuentra dentro del alcance de la misma. Por ejemplo, se contempla que las formas de realización para cualquiera de X, $Y^1$, $L^1$, $Y^2$, $Z^1$, $R^1$, $R^2$, $R^3$, m, n, y p puede combnarse con formas de realización definidas para cualquier otro de X, $Y^1$, $L^1$, $Y^2$, $Z^1$, $R^1$, $R^2$, $R^3$, m, n, y p.

Una forma de realización de esta invención, por lo tanto, hace referencia a compuestos y sales efectivas para terapia de los mismos, metabolitos, prodrogas, sales de metabolitos, y sales de prodrogas del mismo, que son útiles como inhibidores de proteínas antiapoptóticas Bcl-xL, donde los compuestos son de la fórmula (I)




Fórmula (I),

donde

X es heteroarilo; donde el heteroarilo representado por X está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro $R^4$;

$Y^1$ es fenileno, o $C_{5-6}$ heteroarileno; opcionalmente fusionado con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde $Y^1$ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^5$, $OR^5$, $SR^5$, $S(O)R^5$, $SO_2R^5$, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, $NH_2$, $NHR^5$, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^5$, $SO_2N(R^5)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I;

$L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-

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

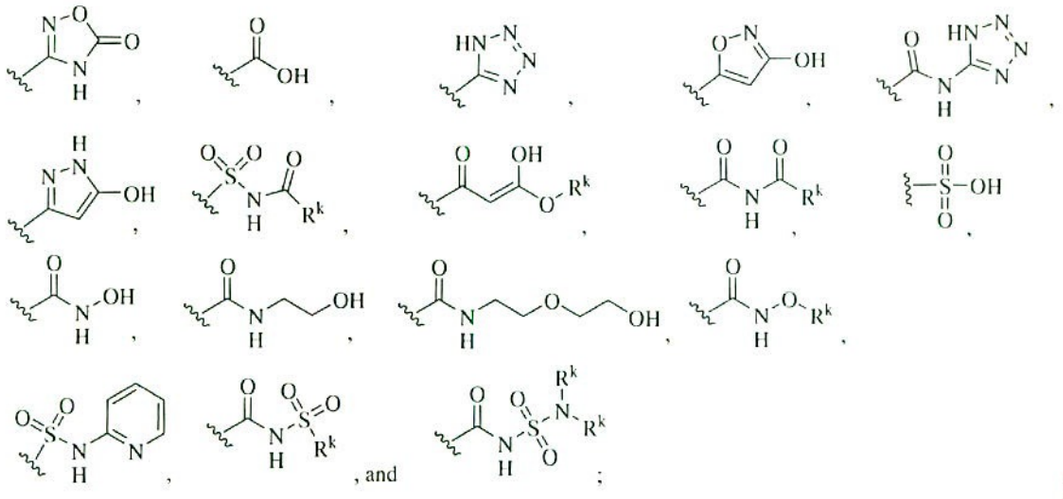
$Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo $C_{3-11}$ de cadena ramificada, $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde $Y^2$ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SR^8$, $S(O)R^8$, $SO_2R^8$, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, $NH_2$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^8$, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I; o

$L^1$ es un enlace; y

$Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo representado por $Y^2$ están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde cada $Y^2$ y cada anillo fusionado con $Y^2$ están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SR^8$, $S(O)R^8$, $SO_2R^8$, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, $NH_2$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^8$, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I;

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

$Z^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en




;

$R^1$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en halo, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

$R^2$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en deuterio, halo, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

dos $R^2$ que se unen al mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman opcionalmente un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo;

$R^3$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en halo, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

$R^4$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $NR^{12}R^{13}$, $OR^{12}$, CN, $NO_2$, halógeno, $C(O)OR^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}S(O)_2R^{14}$, $NR^{12}S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)R^{14}$ y $R^{14}$;

$R^5$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, $C_{1-6}$ hidroxialquilo, arilo, heterociclilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo;

$R^{6A}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

$R^6$ y $R^7$, en cada instancia, se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, $R^{15}$, $OR^{15}$, $SR^{15}$, $S(O)R^{15}$, $SO_2R^{15}$, $C(O)R^{15}$, $CO(O)R^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $OC(O)OR^{15}$, $NH_2$, $NHR^{15}$, $N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHS(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, $NR^{15}C(O)OR^{15}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{15}$, $NHC(O)N(R^{15})_2$, $NR^{15}C(O)NHR^{15}$, $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{15}$, $C(O)NHSO_2R^{15}$, $C(O)NR^{15}SO_2R^{15}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{15}$, $SO_2N(R^{15})_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I;

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

$R^9$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, cicloalquilo, fenilo y $(CH_2)_{1-4}$ fenilo; y

$R^{10}$ y $R^{11}$, en cada instancia, se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{3-6}$ cicloalquilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, fenilo y $(CH_2)_{1-4}$-fenilo; o

$R^{10}$ y $R^{11}$, o $R^{10}$ y $R^9$, junto con el átomo al cual están unidos se combinan para formar un heterociclilo;

$R^k$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{3-7}$ heterocicloalquilo, $C_{3-7}$ cicloalquilo y $C_{1-6}$ haloalquilo;

donde $R^k$ $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, y $C_{2-6}$ alquinilo están opcionalmente sustituidos con arilo, heterociclilo, cicloalquilo, o cicloalquenilo;

$R^{12}$ y $R^{13}$, en cada instancia, se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo y $(CH_2)_{1-4}$ fenilo;

$R^{14}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo y $C_{1-4}$ haloalquilo;

$R^{12}$ y $R^{13}$, o $R^{12}$ y $R^{14}$, en cada instancia, junto con el al cual están unidos, opcionalmente se combinan para formar un heterociclilo;

$R^{15}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, $C_{1-4}$ hidroxialquilo, arilo, heterociclilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo; donde $R^{15}$ $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, y $C_{1-4}$ hidroxialquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, $C_{1-4}$ hidroxialquilo, $C_{1-4}$ alcoxi, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, heteroarilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo, $NH_2$, $C(O)NH_2$, $SO_2NH_2$, C(O)H, C(O)OH, (O), OH, CN, $NO_2$, $OCF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br y I;

$R^{16}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, $C_{1-4}$ hidroxialquilo, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, heteroarilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo; donde $R^{16}$ $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, y $C_{1-4}$ hidroxialquilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en $OCH_3$, $OCH_2CH_2OCH_3$, y $OCH_2CH_2NHCH_3$;

q es 1, 2, o 3;

s es 0, 1, 2, o 3;

r es 0, 1, 2, o 3;

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

m es 0, 1, 2, o 3;

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

p es 0, 1, o 2.

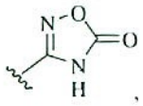
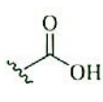
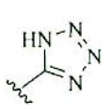
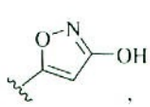
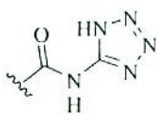
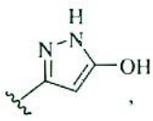
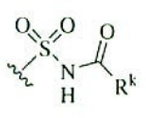
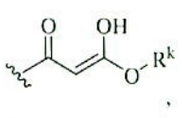
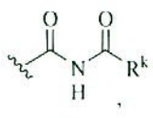
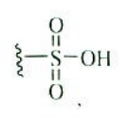
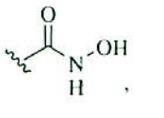
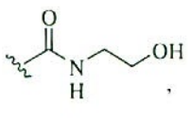
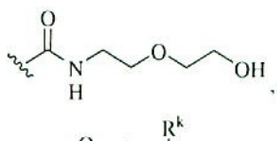
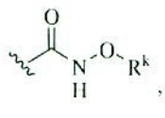
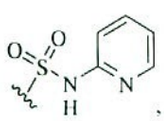
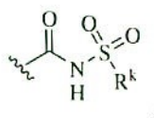
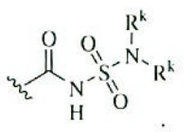
En una forma de realización de la fórmula (I), m es 0, 1, 2, o 3; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6; y p es 0, 1, o 2. En otra forma de realización de la fórmula (I), n es 0 o 1. En otra forma de realización de la fórmula (I), n es 0 o 1; y cada $R^2$ es en forma independiente deuterio o $C_{1-6}$ alquilo. En otra forma de realización de la fórmula (I), m, n, y p son 0.

En una forma de realización de la fórmula (I), X es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (I), X es heteroarilo, que no está sustituido. En otra forma de realización de la fórmula (I), X es heteroarilo, que está sustituido con un $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (I), X es heteroarilo, que está sustituido con dos $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (I), X es heteroarilo, que está sustituido con un $R^4$, y $R^4$ es $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (I), X es heteroarilo, que está sustituido con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (I), X es heteroarilo, que está sustituido con un $R^4$, y $R^4$ es Cl, F, o metoxi. En otra forma de realización de la fórmula (I), X es heteroarilo, que está sustituido con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente F.

En una forma de realización de la fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que no están sustituidos. En otra forma de realización de la fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un $R^4$, y $R^4$ es $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un $R^4$, y $R^4$ es Cl, F, o metoxi. En otra forma de realización de la fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente F.

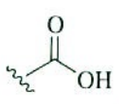
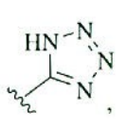
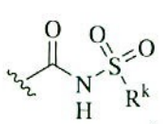
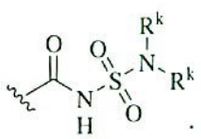
En una forma de realización de la fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, que no está sustituido. En otra forma de realización de la fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un $R^4$, y $R^4$ es $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un $R^4$, y $R^4$ es Cl, F, o metoxi. En otra forma de realización de la fórmula (I), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente F.

En una forma de realización de la fórmula (I), $Z^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^9$, $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $N(R^{10})S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$, $C(=S)NR^{10}R^{11}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, halógeno, $NO_2$, y CN; o $Z^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en

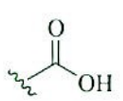
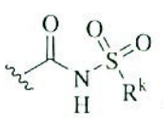


















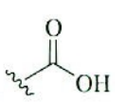
, and .

En otra forma de realización de la fórmula (I), $Z^1$ es




, or

.

En otra forma de realización de la fórmula (I), $Z^1$ es


, or

.

En otra forma de realización de la fórmula (I), $Z^1$ es  .

En una forma de realización de la fórmula (I), $Y^1$ es fenileno, o $C_{5-6}$ heteroarileno; opcionalmente fusionado con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde $Y^1$ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^5$, $OR^5$, $SR^5$, $S(O)R^5$, $SO_2R^5$, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, $NH_2$, $NHR^5$, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^5$, $SO_2N(R^5)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I. En otra forma de realización de la fórmula (I), $Y^1$ es fenileno o $C_{5-6}$ heteroarileno; opcionalmente fusionado con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{5-6}$ heteroareno y $C_{3-8}$ heterocicloalcano; donde $Y^1$ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^5$, $CO(O)R^5$, $CO(O)H$, CN, F, Cl, Br y I. En otra forma de realización de la fórmula (I), $Y^1$ es pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, o fenilo. En otra forma de realización de la fórmula (I), $Y^1$ es pirrolilo, pirazolilo, o triazolilo. En otra forma de realización de la fórmula (I), $Y^1$ es piridinilo o fenilo. En otra forma de realización de la fórmula (I), $Y^1$ es pirrolilo. En otra forma de realización de la fórmula (I), $Y^1$ es pirazolilo. En otra forma de realización de la fórmula (I), $Y^1$ es triazolilo. En otra forma de realización de la fórmula (I), $Y^1$ es piridinilo. En otra forma de realización de la fórmula (I), $Y^1$ es fenilo. En otra forma de realización de la fórmula (I), $Y^1$ es pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, o fenilo; donde pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, y fenilo representado por $Y^1$ están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^5$, $CO(O)R^5$, $CO(O)H$, CN, F, Cl, Br y I.

En una forma de realización de la fórmula (I), $L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo $C_{3-11}$ de cadena ramificada, $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde $Y^2$ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SR^8$, $S(O)R^8$, $SO_2R^8$, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, $NH_2$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^8$, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I; o $L^1$ es un enlace; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo representado por $Y^2$ están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde cada $Y^2$ y cada anillo fusionado con $Y^2$ están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SR^8$, $S(O)R^8$, $SO_2R^8$, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, $NH_2$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^8$, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I.

En otra forma de realización de la fórmula (I), $L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo $C_{3-11}$ de cadena ramificada, $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo están opcionalmente fusionados con uno o dos benceno anillos; donde $Y^2$ está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SO_2R^8$, $CO(O)R^8$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, C(O)H, OH, CN, $NO_2$, F, Cl, Br y I; o $L^1$ es un enlace; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{3-7}$ cicloalquilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo representado por $Y^2$ están opcionalmente fusionados con un benceno anillo; donde cada $Y^2$ y cada anillo fusionado con $Y^2$ están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $C(O)NHR^8$, F, Cl, Br y I.

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

En otra forma de realización de la fórmula (I), $L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$C(O)-

$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; q es 1, 2, o 3; s es 0; r es 0 o 1; $R^{6A}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, y $C_{1-6}$ alquilo; y $R^6$ y $R^7$, en cada instancia, son hidrógeno.

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

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

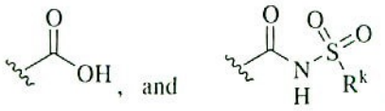
$L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; y

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

$L^1$ es un enlace; y

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

$Z^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en




;

$R^2$, en cada instancia, es en forma independiente $C_{1-6}$ alquilo;

$R^4$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $OR^{12}$ y halógeno;

$R^5$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, $C_{1-6}$ hidroxialquilo, arilo, y cicloalquilo;

$R^{6A}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y $C_{1-6}$ alquilo;

$R^6$ y $R^7$, en cada instancia, se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, $R^{15}$, y $CO(O)R^{15}$;

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

$R^k$, en cada instancia, es en forma independiente $C_{1-6}$ alquilo;

$R^{12}$ y $R^{13}$, en cada instancia, son cada en forma independiente $C_{1-4}$ alquilo;

$R^{15}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, y arilo; donde $R^{15}$ $C_{1-4}$ alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alcoxi, y heterocicloalquilo;

$R^{16}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo;

q es 1, 2, o 3;

s es 0;

r es 0, o 1;

m es 0;

n es 0, o 1; y

p es 0.

Aun otra forma de realización hace referencia a un compuesto de la fórmula (I) seleccionado entre el grupo que consiste en

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[(1R,2R,3R,5S)-2-(2-metoxietil)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

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

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

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

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

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

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

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

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[(1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-il]metil}-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[(1-metilciclohexil)carbonil]amino}fenil)piridin-2-carboxílico;

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

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-ciano-3-[(ciclohexilsulfonil)(metil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico;

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

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

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

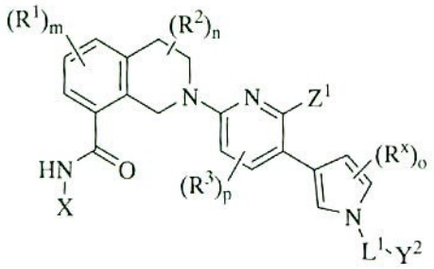
ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({3,3-dimetil-1-[2-(metilamino)etoxi]ciclohexil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico;

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

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

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)piridin-2-carboxílico; y sales efectivas para terapia, metabolitos, prodrogas, sales de metabolitos, y sales de prodrogas del mismo.

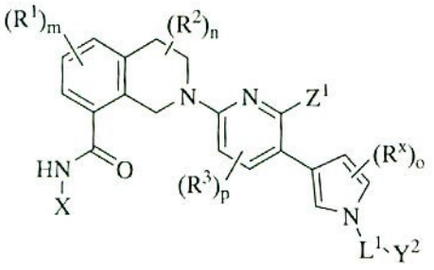
En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la fórmula (II)



(II)

y sales efectivas para terapia, metabolitos, prodrogas, sales de metabolitos, y sales de prodrogas de los mismos, donde X, $L^1$, $Y^2$, $Z^1$, $R^1$, $R^2$, $R^3$, m, n, y p son como se describe en la presente para la Fórmula (I); $R^x$ es como se describe en la presente para los sustituyentes de $Y^1$, y o es 0, 1, 2, o 3.

Una forma de realización de esta invención hace referencia a compuestos o sales efectivas para terapia de los mismos, que son útiles como inhibidores de proteínas antiapoptóticas Bcl-xL, donde los compuestos son de la fórmula (II)



Fórmula (II),

donde

X es heteroarilo; donde el heteroarilo representado por X está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro $R^4$;

$R^x$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^5$, $OR^5$, $SR^5$, $S(O)R^5$, $SO_2R^5$, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, $NH_2$, $NHR^5$, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^5$, $SO_2N(R^5)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I;

$L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$C(O)NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; y

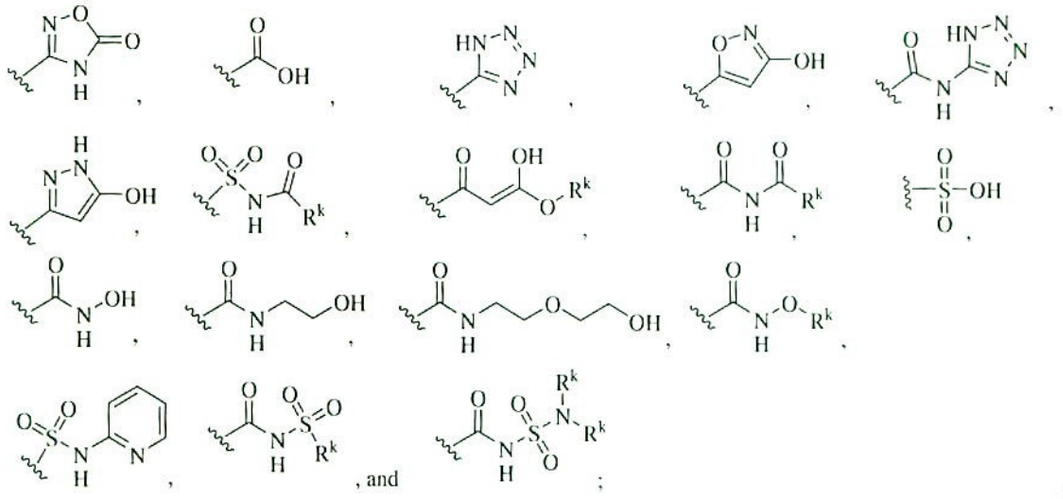
$Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo $C_{3-11}$ de cadena ramificada, $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde $Y^2$ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SR^8$, $S(O)R^8$, $SO_2R^8$, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, $NH_2$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^8$, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I; o

$L^1$ es un enlace; y

$Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo representado por $Y^2$ están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde cada $Y^2$ y cada anillo fusionado con $Y^2$ están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SR^8$, $S(O)R^8$, $SO_2R^8$, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, $NH_2$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^8$, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I;

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

$Z^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en



$R^1$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en halo, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

$R^2$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en deuterio, halo, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

dos $R^2$ que se unen al mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman opcionalmente un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo;

$R^3$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en halo, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

$R^4$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $NR^{12}R^{13}$, $OR^{12}$, CN, $NO_2$, halógeno, $C(O)OR^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}S(O)_2R^{14}$, $NR^{12}S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)R^{14}$ y $R^{14}$;

$R^5$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, $C_{1-6}$ hidroxialquilo, arilo, heterociclilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo;

$R^{6A}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

$R^6$ y $R^7$, en cada instancia, se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, $R^{15}$, $OR^{15}$, $SR^{15}$, $S(O)R^{15}$, $SO_2R^{15}$, $C(O)R^{15}$, $CO(O)R^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $OC(O)OR^{15}$, $NH_2$, $NHR^{15}$, $N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHS(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, $NR^{15}C(O)OR^{15}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{15}$, $NHC(O)N(R^{15})_2$, $NR^{15}C(O)NHR^{15}$, $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{15}$, $C(O)NHSO_2R^{15}$, $C(O)NR^{15}SO_2R^{15}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{15}$, $SO_2N(R^{15})_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I;

$R^8$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, arilo, heterociclilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo; donde $R^8$ $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^{16}$, $OR^{16}$, $SR^{16}$, $S(O)R^{16}$, $SO_2R^{16}$, $C(O)R^{16}$, $CO(O)R^{16}$, $OC(O)R^{16}$, $OC(O)OR^{16}$, $NH_2$, $NHR^{16}$, $N(R^{16})_2$, $NHC(O)R^{16}$, $NR^{16}C(O)R^{16}$, $NHS(O)_2R^{16}$, $NR^{16}S(O)_2R^{16}$, $NHC(O)OR^{16}$, $NR^{16}C(O)OR^{16}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{16}$, $NHC(O)N(R^{16})_2$, $NR^{16}C(O)NHR^{16}$, $NR^{16}C(O)N(R^{16})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{16}$, $C(O)N(R^{16})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{16}$, $C(O)NHSO_2R^{16}$, $C(O)NR^{16}SO_2R^{16}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{16}$, $SO_2N(R^{16})_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I; donde $R^8$ arilo, heterociclilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo están opcionalmente

sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, $NH_2$, $C(O)NH_2$, $SO_2NH_2$, C(O)H, (O), OH, CN, $NO_2$, $OCF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br y I;

$R^9$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, cicloalquilo, fenilo y $(CH_2)_{1-4}$ fenilo; y

$R^{10}$ y $R^{11}$, en cada instancia, se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{3-6}$ cicloalquilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, fenilo y $(CH_2)_{1-4}$-fenilo; o

$R^{10}$ y $R^{11}$, o $R^{10}$ y $R^9$, junto con el átomo al cual están unidos se combinan para formar un heterociclilo;

$R^k$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{3-7}$ heterocicloalquilo, $C_{3-7}$ cicloalquilo y $C_{1-6}$ haloalquilo; donde $R^k$ $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, y $C_{2-6}$ alquinilo están opcionalmente sustituidos con arilo, heterociclilo, cicloalquilo, o cicloalquenilo;

$R^{12}$ y $R^{13}$, en cada instancia, se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo y $(CH_2)_{1-4}$ fenilo;

$R^{14}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo y $C_{1-4}$ haloalquilo;

$R^{12}$ y $R^{13}$, o $R^{12}$ y $R^{14}$, en cada instancia, junto con el al cual están unidos, opcionalmente se combinan para formar un heterociclilo;

$R^{15}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, $C_{1-4}$ hidroxialquilo, arilo, heterociclilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo; donde $R^{15}$ $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, y $C_{1-4}$ hidroxialquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, $C_{1-4}$ hidroxialquilo, $C_{1-4}$ alcoxi, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, heteroarilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo, $NH_2$, $C(O)NH_2$, $SO_2NH_2$, C(O)H, C(O)OH, (O), OH, CN, $NO_2$, $OCF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br y I;

$R^{16}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, $C_{1-4}$ hidroxialquilo, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, heteroarilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo; donde $R^{16}$ $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, y $C_{1-4}$ hidroxialquilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en $OCH_3$, $OCH_2CH_2OCH_3$, y $OCH_2CH_2NHCH_3$;

q es 1, 2, o 3;

s es 0, 1, 2, o 3;

r es 0, 1, 2, o 3;

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

m es 0, 1, 2, o 3;

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

o es 0, 1, 2, o 3; y

p es 0, 1, o 2.

En una forma de realización de la fórmula (II), m es 0, 1, 2, o 3; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6; y p es 0, 1, o 2. En otra forma de realización de la fórmula (II), n es 0 o 1. En otra forma de realización de la fórmula (II), n es 0 o 1; y cada $R^2$ es en forma independiente deuterio o $C_{1-6}$ alquilo. En otra forma de realización de la fórmula (II), m, n, y p son 0.

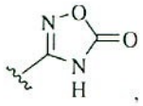
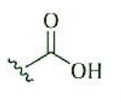
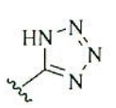
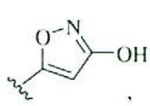
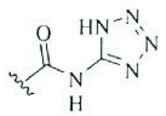
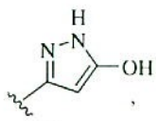
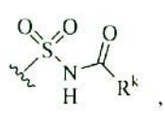
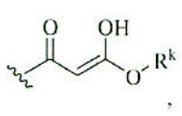
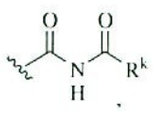
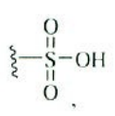
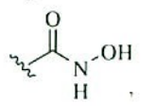
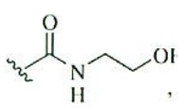
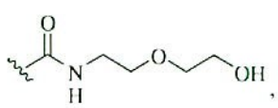
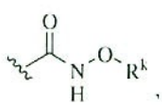
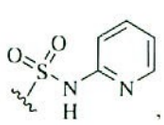
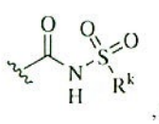
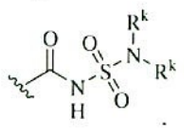
En una forma de realización de la fórmula (II), X es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (II), X es heteroarilo, que no está sustituido. En otra forma de realización de la fórmula (II), X es heteroarilo, que está sustituido con un $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (II), X es heteroarilo, que está sustituido con dos $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (II), X es heteroarilo, que está sustituido con un $R^4$, y $R^4$ es $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (II), X es heteroarilo, que está sustituido con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (II), X es heteroarilo, que está sustituido con un $R^4$, y $R^4$ es Cl, F, o metoxi. En otra forma de realización de la fórmula (II), X es heteroarilo, que está sustituido con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente F.

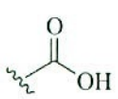
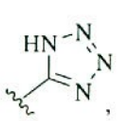
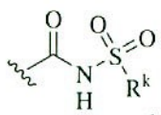
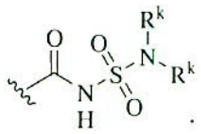
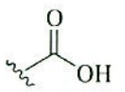
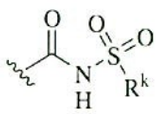
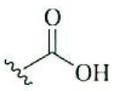
En una forma de realización de la fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que no están sustituidos. En otra forma de realización de la fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un $R^4$, y $R^4$ es $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un $R^4$, y $R^4$ es Cl, F, o metoxi. En otra forma de realización de la fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente F.

En una forma de realización de la fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, que no está sustituido. En otra forma de realización de la fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (II), X es

benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un $R^4$, y $R^4$ es $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un $R^4$, y $R^4$ es Cl, F, o metoxi. En otra forma de realización de la fórmula (II), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente F.

En una forma de realización de la fórmula (II), $Z^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^9$, $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $N(R^{10})S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$, $C(=S)NR^{10}R^{11}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, halógeno, $NO_2$, y CN; o $Z^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en

















, and 
. En otra forma de realización de la fórmula (II), $Z^1$ es


, 
, 
, or 
. En otra forma de realización de la fórmula (II), $Z^1$ es 
, or 
. En otra forma de realización de la fórmula (II), $Z^1$ es 
.

En una forma de realización de la fórmula (II), $L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$C(O)NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo $C_{3-11}$ de cadena ramificada, $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde $Y^2$ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SR^8$, $S(O)R^8$, $SO_2R^8$, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, $NH_2$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$,

$C(O)NR^8SO_2R^8$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^8$, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I; o $L^1$ es un enlace; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo representado por $Y^2$ están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde cada $Y^2$ y cada anillo fusionado con $Y^2$ están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SR^8$, $S(O)R^8$, $SO_2R^8$, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, $NH_2$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^8$, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I.

En otra forma de realización de la fórmula (II), $L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo $C_{3-11}$ de cadena ramificada, $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo están opcionalmente fusionados con uno o dos benceno anillos; donde $Y^2$ está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SO_2R^8$, $CO(O)R^8$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, C(O)H, OH, CN, $NO_2$, F, Cl, Br y I; o $L^1$ es un enlace; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{3-7}$ cicloalquilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo representado por $Y^2$ están opcionalmente fusionados con un benceno anillo; donde cada $Y^2$ y cada anillo fusionado con $Y^2$ están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $C(O)NHR^8$, F, Cl, Br y I.

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

En otra forma de realización de la fórmula (II), $L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; q es 1, 2, o 3; s es 0; r es 0 o 1; $R^{6A}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, y $C_{1-6}$ alquilo; y $R^6$ y $R^7$, en cada instancia, son hidrógeno.

En una forma de realización de la fórmula (II), o es 0. En otra forma de realización de la fórmula (II), o es 2. En otra forma de realización de la fórmula (II), o es 0, 1, 2, o 3. En otra forma de realización de la fórmula (II), o es 1, 2, o 3; y $R^x$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en, $R^5$, $OR^5$, $SR^5$, $S(O)R^5$, $SO_2R^5$, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, $NH_2$, $NHR^5$, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^5$, $SO_2N(R^5)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I. En otra forma de realización de la fórmula (II), o es 1, 2, o 3; y $R^x$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^5$, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br y I. En otra forma de realización de la fórmula (II), o es 1 o 2; $R^x$, en cada instancia, se selecciona en forma

independiente entre el grupo que consiste en $R^5$, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br y I; y $R^5$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, $C_{1-6}$ hidroxialquilo, arilo, y cicloalquilo. En otra forma de realización de la fórmula (II), o es 1 o 2; $R^x$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^5$, CN, F, Cl, Br y I; y $R^5$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-2}$ alquilo, y $C_1$ haloalquilo. En otra forma de realización de la fórmula (II), o es 1 o 2; $R^x$ es $R^5$ o CN; y $R^5$ es $CH_3$. En otra forma de realización de la fórmula (II), o es 1; y $R^x$ es CN.

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

$R^x$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^5$, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br y I;

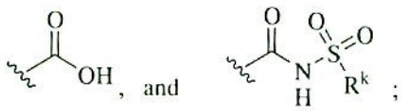
$L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)$; y

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

$L^1$ es un enlace; y

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

$Z^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en




;

$R^2$, en cada instancia, es en forma independiente $C_{1-6}$ alquilo;

$R^4$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $OR^{12}$ y halógeno;

$R^5$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, $C_{1-6}$ hidroxialquilo, arilo, y cicloalquilo;

$R^{6A}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y $C_{1-6}$ alquilo;

$R^6$ y $R^7$, en cada instancia, se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, $R^{15}$, y $CO(O)R^{15}$;

$R^8$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquinilo, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo; donde $R^8$ $C_{1-6}$ alquilo, y $C_{2-6}$ alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^{16}$, $OR^{16}$, $SO_2R^{16}$, $C(O)R^{16}$, $N(R^{16})_2$, OH, F, Cl, Br y I; donde $R^8$ arilo y

heterociclilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, F, Cl, Br y I;

$R^k$, en cada instancia, es en forma independiente $C_{1-6}$ alquilo;

$R^{12}$ y $R^{13}$, en cada instancia, son cada en forma independiente $C_{1-4}$ alquilo;

$R^{15}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, y arilo; donde $R^{15}$ $C_{1-4}$ alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alcoxi, y heterocicloalquilo;

$R^{16}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo;

q es 1, 2, o 3;

s es 0;

r es 0, o 1;

m es 0;

n es 0, o 1;

o es 0, 1, 2, o 3; y

p es 0.

Aun otra forma de realización hace referencia a un compuesto de la fórmula (II) seleccionado entre el grupo que consiste en

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

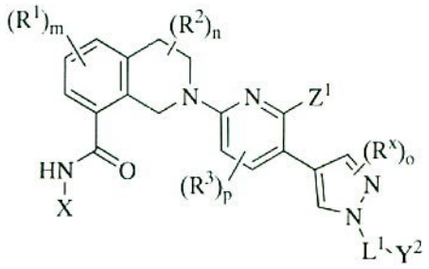
N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-[5-ciano-1-(ciclohexilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]-6-[(metilsulfonil)carbamoil]piridin-2-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida;

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

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

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)piridin-2-carboxílico; y sales efectivas para terapia, metabolitos, prodrogas, sales de metabolitos, y sales de prodrogas del mismo.

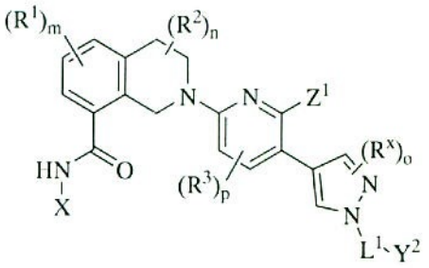
En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la fórmula (III)



(III)

y sales efectivas para terapia, metabolitos, prodrogas, sales de metabolitos, y sales de prodrogas de los mismos, donde X, $L^1$, $Y^2$, $Z^1$, $R^1$, $R^2$, $R^3$, m, n, y p son como se describe en la presente para la Fórmula (I); $R^x$ es como se describe en la presente para los sustituyentes de $Y^1$, y o es 0, 1, o 2.

Una forma de realización de esta invención hace referencia a compuestos o sales efectivas para terapia de los mismos, que son útiles como inhibidores de proteínas antiapoptóticas Bcl-xL, donde los compuestos son de la fórmula (III)



Fórmula (III),

donde

X es heteroarilo; donde el heteroarilo representado por X está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro $R^4$;

$R^x$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^5$, $OR^5$, $SR^5$, $S(O)R^5$, $SO_2R^5$, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, $NH_2$, $NHR^5$, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^5$, $SO_2N(R^5)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I;

$L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; y

$Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo $C_{3-11}$ de cadena ramificada, $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo,

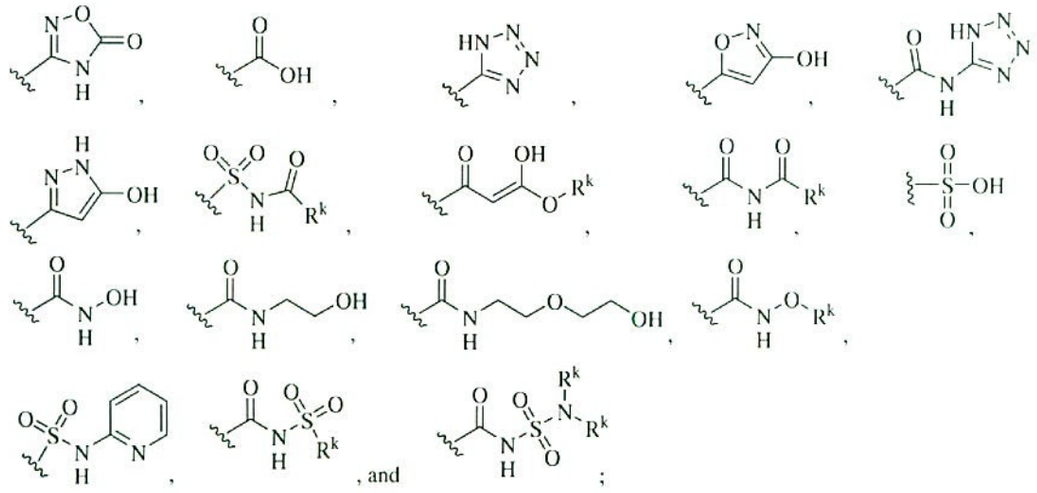
fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde $Y^2$ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SR^8$, $S(O)R^8$, $SO_2R^8$, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, $NH_2$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^8$, $SO_2N(R^8)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I; o

$L^1$ es un enlace; y

$Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo representado por $Y^2$ están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde cada $Y^2$ y cada anillo fusionado con $Y^2$ están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SR^8$, $S(O)R^8$, $SO_2R^8$, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, $NH_2$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^8$, $SO_2N(R^8)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I;

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

$Z^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en



, and ;

$R^1$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en halo, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

$R^2$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en deuterio, halo, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

dos $R^2$ que se unen al mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman opcionalmente un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo;

$R^3$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en halo, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

$R^4$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $NR^{12}R^{13}$, $OR^{12}$, CN, $NO_2$, halógeno, $C(O)OR^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}S(O)_2R^{14}$, $NR^{12}S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)R^{14}$ y $R^{14}$;

$R^5$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, $C_{1-6}$ hidroxialquilo, arilo, heterociclilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo;

$R^{6A}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

$R^6$ y $R^7$, en cada instancia, se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, $R^{15}$, $OR^{15}$, $SR^{15}$, $S(O)R^{15}$, $SO_2R^{15}$, $C(O)R^{15}$, $CO(O)R^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $OC(O)OR^{15}$, $NH_2$, $NHR^{15}$, $N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHS(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, $NR^{15}C(O)OR^{15}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{15}$, $NHC(O)N(R^{15})_2$, $NR^{15}C(O)NHR^{15}$, $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{15}$, $C(O)NHSO_2R^{15}$, $C(O)NR^{15}SO_2R^{15}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{15}$, $SO_2N(R^{15})_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I;

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

$R^9$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, cicloalquilo, fenilo y $(CH_2)_{1-4}$ fenilo; y

$R^{10}$ y $R^{11}$, en cada instancia, se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{3-6}$ cicloalquilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, fenilo y $(CH_2)_{1-4}$-fenilo; o

$R^{10}$ y $R^{11}$, o $R^{10}$ y $R^9$, junto con el átomo al cual están unidos se combinan para formar un heterociclilo;

$R^k$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{3-7}$ heterocicloalquilo, $C_{3-7}$ cicloalquilo y $C_{1-6}$ haloalquilo; donde $R^k$ $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, y $C_{2-6}$ alquinilo están opcionalmente sustituidos con arilo, heterociclilo, cicloalquilo, o cicloalquenilo;

$R^{12}$ y $R^{13}$, en cada instancia, se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo y $(CH_2)_{1-4}$ fenilo;

$R^{14}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo y $C_{1-4}$ haloalquilo;

$R^{12}$ y $R^{13}$, o $R^{12}$ y $R^{14}$, en cada instancia, junto con el al cual están unidos, opcionalmente se combinan para formar un heterociclilo;

$R^{15}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, $C_{1-4}$ hidroxialquilo, arilo, heterociclilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo; donde $R^{15}$ $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, y $C_{1-4}$ hidroxialquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, $C_{1-4}$ hidroxialquilo, $C_{1-4}$ alcoxi, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, heteroarilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo, $NH_2$, $C(O)NH_2$, $SO_2NH_2$, C(O)H, C(O)OH, (O), OH, CN, $NO_2$, $OCF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br y I;

$R^{16}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, $C_{1-4}$ hidroxialquilo, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, heteroarilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo; donde $R^{16}$ $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, y $C_{1-4}$ hidroxialquilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en $OCH_3$, $OCH_2CH_2OCH_3$, y $OCH_2CH_2NHCH_3$;

q es 1, 2, o 3;

s es 0, 1, 2, o 3;

r es 0, 1, 2, o 3;

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

m es 0, 1, 2, o 3;

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

o es 0, 1, o 2; y

p es 0, 1, o 2.

En una forma de realización de la fórmula (III), m es 0, 1, 2, o 3; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6; y p es 0, 1, o 2. En otra forma de realización de la fórmula (III), n es 0 o 1. En otra forma de realización de la fórmula (III), n es 0 o 1; y cada $R^2$ es en forma independiente deuterio o $C_{1-6}$ alquilo. En otra forma de realización de la fórmula (III), m, n, y p son 0.

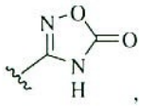
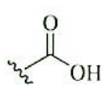
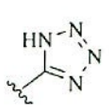
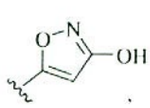
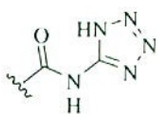
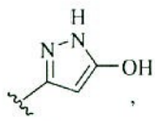
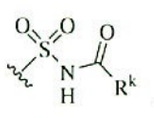
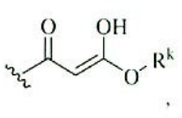
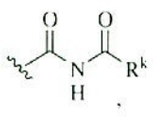
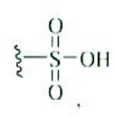
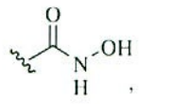
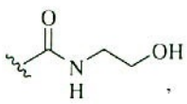
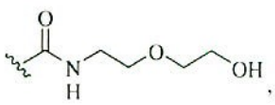
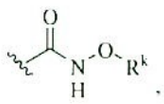
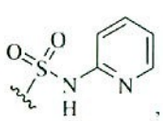
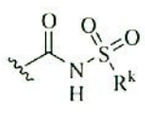
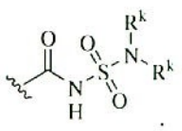
En una forma de realización de la fórmula (III), X es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (III), X es heteroarilo, que no está sustituido. En otra forma de realización de la fórmula (III), X es heteroarilo, que está sustituido con un $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (III), X es heteroarilo, que está sustituido con dos $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (III), X es heteroarilo, que está sustituido con un $R^4$, y $R^4$ es $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (III), X es heteroarilo, que está sustituido con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (III), X es heteroarilo, que está sustituido con un $R^4$, y $R^4$ es Cl, F, o metoxi. En otra forma de realización de la fórmula (III), X es heteroarilo, que está sustituido con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente F.

En una forma de realización de la fórmula (III), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están opcionalmente sustituidos con uno,

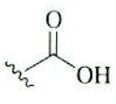
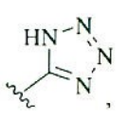
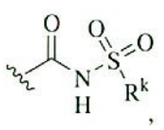
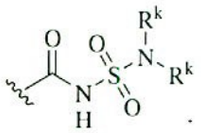
dos, tres o cuatro $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (III), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que no están sustituidos. En otra forma de realización de la fórmula (III), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (III), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (III), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un $R^4$, y $R^4$ es $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (III), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (III), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un $R^4$, y $R^4$ es Cl, F, o metoxi. En otra forma de realización de la fórmula (III), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente F.

En una forma de realización de la fórmula (III), X es benzo[d]tiazolilo, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (III), X es benzo[d]tiazolilo, que no está sustituido. En otra forma de realización de la fórmula (III), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (III), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (III), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un $R^4$, y $R^4$ es $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (III), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (III), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un $R^4$, y $R^4$ es Cl, F, o metoxi. En otra forma de realización de la fórmula (III), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente F.

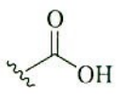
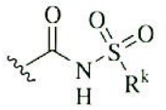
En una forma de realización de la fórmula (III), $Z^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^9$, $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $N(R^{10})S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$, $C(=S)NR^{10}R^{11}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, halógeno, $NO_2$, y CN; o $Z^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en

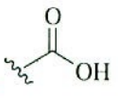
En otra forma de realización de la fórmula (III), $Z^1$ es

En otra forma de realización de la fórmula (III), $Z^1$ es

En otra forma de realización de la fórmula (III), $Z^1$ es



En una forma de realización de la fórmula (III), $L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo $C_{3-11}$ de cadena ramificada, $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde $Y^2$ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SR^8$, $S(O)R^8$, $SO_2R^8$, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, $NH_2$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^8$, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I; o $L^1$ es un enlace; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo representado por $Y^2$ están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde cada $Y^2$ y cada anillo fusionado con $Y^2$ están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SR^8$, $S(O)R^8$, $SO_2R^8$, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, $NH_2$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$,

$NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^8$, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I.

En otra forma de realización de la fórmula (III), $L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo $C_{3-11}$ de cadena ramificada, $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo están opcionalmente fusionados con uno o dos benceno anillos; donde $Y^2$ está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SO_2R^8$, $CO(O)R^8$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, C(O)H, OH, CN, $NO_2$, F, Cl, Br y I; o $L^1$ es un enlace; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{3-7}$ cicloalquilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo representado por $Y^2$ están opcionalmente fusionados con un benceno anillo; donde cada $Y^2$ y cada anillo fusionado con $Y^2$ están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $C(O)NHR^8$, F, Cl, Br y I.

En otra forma de realización de la fórmula (III), $L^1$ es $(CR^6R^7)_q$; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $R^6$ y $R^7$, en cada instancia, son $R^{15}$ o hidrógeno; y q es 1, 2, o 3.

En otra forma de realización de la fórmula (III), $L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; q es 1, 2, o 3; s es 0; r es 0 o 1; $R^{6A}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, y $C_{1-6}$ alquilo; y $R^6$ y $R^7$, en cada instancia, son hidrógeno.

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

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

$R^x$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^5$, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br y I;

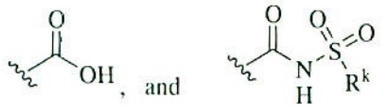
$L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; y

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

$L^1$ es un enlace; y

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

$Z^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en


, and

;

$R^2$, en cada instancia, es en forma independiente $C_{1-6}$ alquilo;

$R^4$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $OR^{12}$ y halógeno;

$R^5$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, $C_{1-6}$ hidroxialquilo, arilo, y cicloalquilo;

$R^{6A}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y $C_{1-6}$ alquilo;

$R^6$ y $R^7$, en cada instancia, se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, $R^{15}$, y $CO(O)R^{15}$;

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

$R^k$, en cada instancia, es en forma independiente $C_{1-6}$ alquilo;

$R^{12}$ y $R^{13}$, en cada instancia, son cada en forma independiente $C_{1-4}$ alquilo;

$R^{15}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, y arilo; donde $R^{15}$ $C_{1-4}$ alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alcoxi, y heterocicloalquilo;

$R^{16}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo;

q es 1, 2, o 3;

s es 0;

r es 0, o 1;

m es 0;

n es 0, o 1;

o es 0, 1, o 2; y

p es 0.

Aun otra forma de realización hace referencia a un compuesto de la fórmula (III) seleccionado entre el grupo que consiste en

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[(1R,2R,3R,5S)-2-(2-metoxietil)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

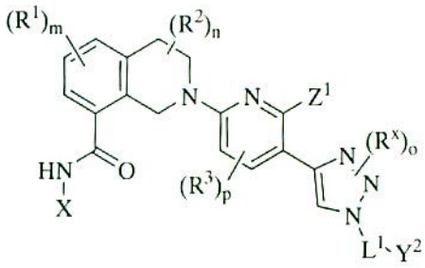
ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(2-metoxietoxi)-3,3-dimetilciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

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

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

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-metil-1-[(2,6,6-trimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico; y sales efectivas para terapia, metabolitos, prodrogas, sales de metabolitos, y sales de prodrogas del mismo.

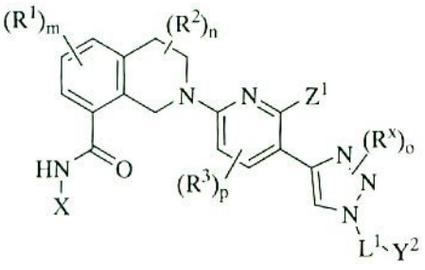
En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la fórmula (IV)



(IV)

y sales efectivas para terapia, metabolitos, prodrogas, sales de metabolitos, y sales de prodrogas de los mismos, donde X, $L^1$, $Y^2$, $Z^1$, $R^1$, $R^2$, $R^3$, m, n, y p son como se describe en la presente para la Fórmula (I); $R^x$ es como se describe en la presente para los sustituyentes de $Y^1$, y o es 0 o 1.

Una forma de realización de esta invención hace referencia a compuestos o sales efectivas para terapia de los mismos, que son útiles como inhibidores de proteínas antiapoptóticas Bcl-xL, donde los compuestos son de la fórmula (IV)



Fórmula (IV),

donde

X es heteroarilo; donde el heteroarilo representado por X está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro $R^4$;

$R^x$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^5$, $OR^5$, $SR^5$, $S(O)R^5$, $SO_2R^5$, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, $NH_2$, $NHR^5$, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$,

$NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^5$, $SO_2N(R^5)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I;

$L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$C(O)NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; y

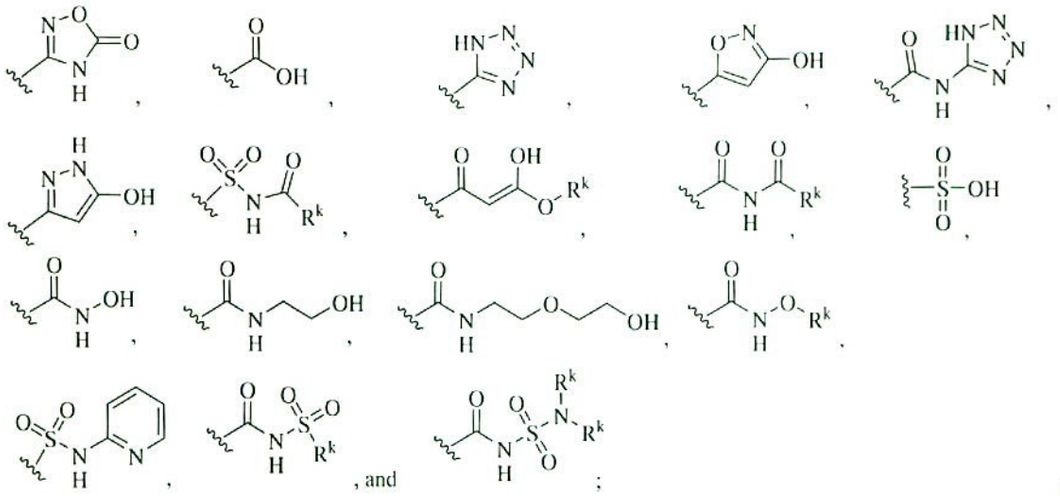
$Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo $C_{3-11}$ de cadena ramificada, $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde $Y^2$ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SR^8$, $S(O)R^8$, $SO_2R^8$, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, $NH_2$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^8$, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I; o

$L^1$ es un enlace; y

$Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo representado por $Y^2$ están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde cada $Y^2$ y cada anillo fusionado con $Y^2$ están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SR^8$, $S(O)R^8$, $SO_2R^8$, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, $NH_2$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^8$, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I;

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

$Z^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en



, and ;

$R^1$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en halo, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

$R^2$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en deuterio, halo, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

dos $R^2$ que se unen al mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman opcionalmente un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo;

$R^3$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en halo, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

$R^4$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $NR^{12}R^{13}$, $OR^{12}$, CN, $NO_2$, halógeno, $C(O)OR^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}S(O)_2R^{14}$, $NR^{12}S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)R^{14}$ y $R^{14}$;

$R^5$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, $C_{1-6}$ hidroxialquilo, arilo, heterociclilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo;

$R^{6A}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

$R^6$ y $R^7$, en cada instancia, se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, $R^{15}$, $OR^{15}$, $SR^{15}$, $S(O)R^{15}$, $SO_2R^{15}$, $C(O)R^{15}$, $CO(O)R^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $OC(O)OR^{15}$, $NH_2$, $NHR^{15}$, $N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHS(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, $NR^{15}C(O)OR^{15}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{15}$, $NHC(O)N(R^{15})_2$, $NR^{15}C(O)NHR^{15}$, $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{15}$, $C(O)NHSO_2R^{15}$, $C(O)NR^{15}SO_2R^{15}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{15}$, $SO_2N(R^{15})_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I;

$R^8$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, arilo, heterociclilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo; donde $R^8$ $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^{16}$, $OR^{16}$, $SR^{16}$, $S(O)R^{16}$, $SO_2R^{16}$, $C(O)R^{16}$, $CO(O)R^{16}$, $OC(O)R^{16}$, $OC(O)OR^{16}$, $NH_2$, $NHR^{16}$, $N(R^{16})_2$, $NHC(O)R^{16}$, $NR^{16}C(O)R^{16}$, $NHS(O)_2R^{16}$, $NR^{16}S(O)_2R^{16}$, $NHC(O)OR^{16}$, $NR^{16}C(O)OR^{16}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{16}$, $NHC(O)N(R^{16})_2$, $NR^{16}C(O)NHR^{16}$, $NR^{16}C(O)N(R^{16})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{16}$, $C(O)N(R^{16})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{16}$, $C(O)NHSO_2R^{16}$, $C(O)NR^{16}SO_2R^{16}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{16}$, $SO_2N(R^{16})_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I; donde $R^8$ arilo, heterociclilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo están opcionalmente

sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, $NH_2$, $C(O)NH_2$, $SO_2NH_2$, C(O)H, (O), OH, CN, $NO_2$, $OCF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br y I;

$R^9$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, cicloalquilo, fenilo y $(CH_2)_{1-4}$ fenilo; y

$R^{10}$ y $R^{11}$, en cada instancia, se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{3-6}$ cicloalquilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, fenilo y $(CH_2)_{1-4}$-fenilo; o

$R^{10}$ y $R^{11}$, o $R^{10}$ y $R^9$, junto con el átomo al cual están unidos se combinan para formar un heterociclilo;

$R^k$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{3-7}$ heterocicloalquilo, $C_{3-7}$ cicloalquilo y $C_{1-6}$ haloalquilo; donde $R^k$ $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, y $C_{2-6}$ alquinilo están opcionalmente sustituidos con arilo, heterociclilo, cicloalquilo, o cicloalquenilo;

$R^{12}$ y $R^{13}$, en cada instancia, se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo y $(CH_2)_{1-4}$ fenilo;

$R^{14}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo y $C_{1-4}$ haloalquilo;

$R^{12}$ y $R^{13}$, o $R^{12}$ y $R^{14}$, en cada instancia, junto con el al cual están unidos, opcionalmente se combinan para formar un heterociclilo;

$R^{15}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, $C_{1-4}$ hidroxialquilo, arilo, heterociclilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo; donde $R^{15}$ $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, y $C_{1-4}$ hidroxialquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, $C_{1-4}$ hidroxialquilo, $C_{1-4}$ alcoxi, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, heteroarilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo, $NH_2$, $C(O)NH_2$, $SO_2NH_2$, C(O)H, C(O)OH, (O), OH, CN, $NO_2$, $OCF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br y I;

$R^{16}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, $C_{1-4}$ hidroxialquilo, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, heteroarilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo; donde $R^{16}$ $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, y $C_{1-4}$ hidroxialquilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en $OCH_3$, $OCH_2CH_2OCH_3$, y $OCH_2CH_2NHCH_3$;

q es 1, 2, o 3;

s es 0, 1, 2, o 3;

r es 0, 1, 2, o 3;

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

m es 0, 1, 2, o 3;

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

o es 0 o 1; y

p es 0, 1, o 2.

En una forma de realización de la fórmula (IV), m es 0, 1, 2, o 3; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6; y p es 0, 1, o 2. En otra forma de realización de la fórmula (IV), n es 0 o 1. En otra forma de realización de la fórmula (IV), n es 0 o 1; y cada $R^2$ es en forma independiente deuterio o $C_{1-6}$ alquilo. En otra forma de realización de la fórmula (IV), m, n, y p son 0.

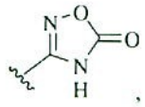
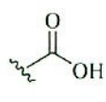
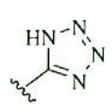
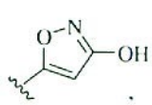
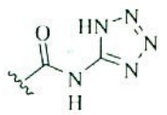
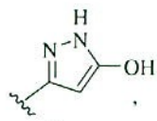
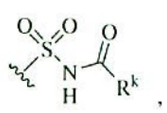
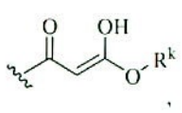
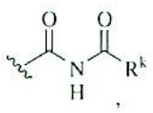
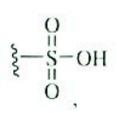
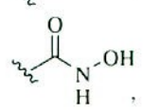
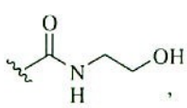
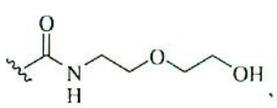
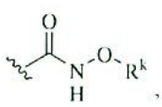
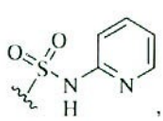
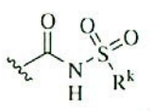
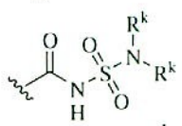
En una forma de realización de la fórmula (IV), X es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (IV), X es heteroarilo, que no está sustituido. En otra forma de realización de la fórmula (IV), X es heteroarilo, que está sustituido con un $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (IV), X es heteroarilo, que está sustituido con dos $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (IV), X es heteroarilo, que está sustituido con un $R^4$, y $R^4$ es $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (IV), X es heteroarilo, que está sustituido con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (IV), X es heteroarilo, que está sustituido con un $R^4$, y $R^4$ es Cl, F, o metoxi. En otra forma de realización de la fórmula (IV), X es heteroarilo, que está sustituido con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente F.

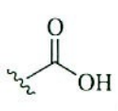
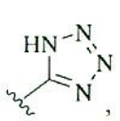
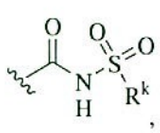
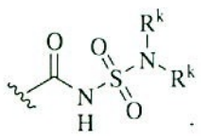
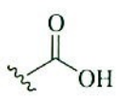
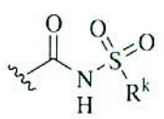
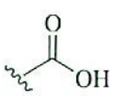
En una forma de realización de la fórmula (IV), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (IV), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que no están sustituidos. En otra forma de realización de la fórmula (IV), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (IV), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (IV), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un $R^4$, y $R^4$ es $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (IV), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (IV), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un $R^4$, y $R^4$ es Cl, F, o metoxi. En otra forma de realización de la fórmula (IV), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente F.

En una forma de realización de la fórmula (IV), X es benzo[d]tiazolilo, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (IV), X es benzo[d]tiazolilo, que no está sustituido. En otra forma de realización de la fórmula (IV), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (IV), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (IV), X es

benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un $R^4$, y $R^4$ es $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (IV), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (IV), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un $R^4$, y $R^4$ es Cl, F, o metoxi. En otra forma de realización de la fórmula (IV), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente F.

En una forma de realización de la fórmula (IV), $Z^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^9$, $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $N(R^{10})S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$, $C(=S)NR^{10}R^{11}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, halógeno, $NO_2$, y CN; o $Z^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en

















, and 
. En otra forma de realización de la fórmula (IV), $Z^1$ es


, 
, 
, or 
. En otra forma de realización de la fórmula (IV), $Z^1$ es 
, or 
. En otra forma de realización de la fórmula (IV), $Z^1$ es 
.

En una forma de realización de la fórmula (IV), $L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$C(O)NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo $C_{3-11}$ de cadena ramificada, $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde $Y^2$ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SR^8$, $S(O)R^8$, $SO_2R^8$, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, $NH_2$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$,

$C(O)NR^8SO_2R^8$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^8$, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I; o $L^1$ es un enlace; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo representado por $Y^2$ están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde cada $Y^2$ y cada anillo fusionado con $Y^2$ están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SR^8$, $S(O)R^8$, $SO_2R^8$, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, $NH_2$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^8$, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I.

En otra forma de realización de la fórmula (IV), $L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo $C_{3-11}$ de cadena ramificada, $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo están opcionalmente fusionados con uno o dos benceno anillos; donde $Y^2$ está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SO_2R^8$, $CO(O)R^8$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, C(O)H, OH, CN, $NO_2$, F, Cl, Br y I; o $L^1$ es un enlace; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{3-7}$ cicloalquilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo representado por $Y^2$ están opcionalmente fusionados con un benceno anillo; donde cada $Y^2$ y cada anillo fusionado con $Y^2$ están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $C(O)NHR^8$, F, Cl, Br y I.

En otra forma de realización de la fórmula (IV), $L^1$ es $(CR^6R^7)_q$; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $R^6$ y $R^7$, en cada instancia, son $R^{15}$ o hidrógeno; y q es 1, 2, o 3.

En otra forma de realización de la fórmula (IV), $L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; q es 1, 2, o 3; s es 0; r es 0 o 1; $R^{6A}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, y $C_{1-6}$ alquilo; y $R^6$ y $R^7$, en cada instancia, son hidrógeno.

En una forma de realización de la fórmula (IV), o es 0. En otra forma de realización de la fórmula (IV), o es 1. En otra forma de realización de la fórmula (IV), o es 0 o 1. En otra forma de realización de la fórmula (IV), o es 1; y $R^x$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en, $R^5$, $OR^5$, $SR^5$, $S(O)R^5$, $SO_2R^5$, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, $NH_2$, $NHR^5$, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^5$, $SO_2N(R^5)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I. En otra forma de realización de la fórmula (IV), o es 1; y $R^x$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^5$, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br y I. En otra forma de realización de la fórmula (IV), o es 1; $R^x$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^5$, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br y I; y $R^5$ se

selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, $C_{1-6}$ hidroxialquilo, arilo, y cicloalquilo. En otra forma de realización de la fórmula (IV), o es 1; $R^x$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^5$, CN, F, Cl, Br y I; y $R^5$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-2}$ alquilo, y $C_1$ haloalquilo. En otra forma de realización de la fórmula (IV), o es 1; $R^x$ es $R^5$ o CN; y $R^5$ es $CH_3$. En otra forma de realización de la fórmula (IV), o es 1; y $R^x$ es CN. En otra forma de realización de la fórmula (IV), o es 1; $R^x$ es $R^5$; y $R^5$ es $CH_3$..

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

$R^x$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^5$, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br y I;

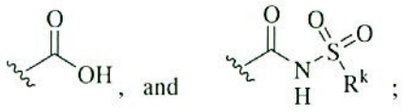
$L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)$; y

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

$L^1$ es un enlace; y

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

$Z^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en



;

$R^2$, en cada instancia, es en forma independiente $C_{1-6}$ alquilo;

$R^4$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $OR^{12}$ y halógeno;

$R^5$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, $C_{1-6}$ hidroxialquilo, arilo, y cicloalquilo;

$R^{6A}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y $C_{1-6}$ alquilo;

$R^6$ y $R^7$, en cada instancia, se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, $R^{15}$, y $CO(O)R^{15}$;

$R^8$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquinilo, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo; donde $R^8$ $C_{1-6}$ alquilo, y $C_{2-6}$ alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^{16}$, $OR^{16}$, $SO_2R^{16}$, $C(O)R^{16}$, $N(R^{16})_2$, OH, F, Cl, Br y I; donde $R^8$ arilo y

heterociclilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, F, Cl, Br y I;

$R^k$, en cada instancia, es en forma independiente $C_{1-6}$ alquilo;

$R^{12}$ y $R^{13}$, en cada instancia, son cada en forma independiente $C_{1-4}$ alquilo;

$R^{15}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, y arilo; donde $R^{15}$ $C_{1-4}$ alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alcoxi, y heterocicloalquilo;

$R^{16}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo;

q es 1, 2, o 3;

s es 0;

r es 0, o 1;

m es 0;

n es 0, o 1;

o es 0 o 1; y

p es 0.

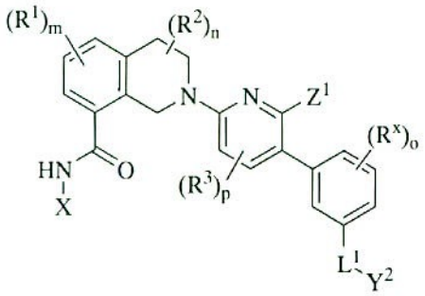
Aun otra forma de realización hace referencia a un compuesto de la fórmula (IV) seleccionado entre el grupo que consiste en

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

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[(1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-il]metil}-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1-metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}piridin-2-carboxílico; y sales efectivas para terapia, metabolitos, prodrogas, sales de metabolitos, y sales de prodrogas del mismo.

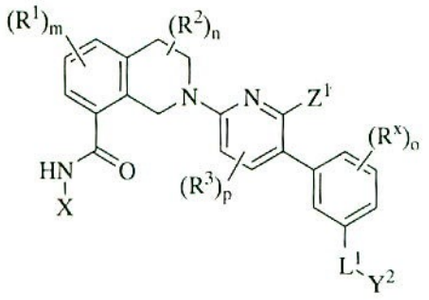
En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la fórmula (V)




(V)

y sales efectivas para terapia, metabolitos, prodrogas, sales de metabolitos, y sales de prodrogas de los mismos, donde X, $L^1$, $Y^2$, $Z^1$, $R^1$, $R^2$, $R^3$, m, n, y p son como se describe en la presente para la Fórmula (I); $R^x$ es como se describe en la presente para los sustituyentes de $Y^1$, y o es 0, 1, 2, 3, o 4.

Una forma de realización de esta invención hace referencia a compuestos o sales efectivas para terapia de los mismos, que son útiles como inhibidores de proteínas antiapoptóticas Bcl-xL, donde los compuestos son de la fórmula (V)



Fórmula (V),

donde

X es heteroarilo; donde el heteroarilo representado por X está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro $R^4$;

$R^x$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^5$, $OR^5$, $SR^5$, $S(O)R^5$, $SO_2R^5$, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, $NH_2$, $NHR^5$, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^5$, $SO_2N(R^5)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I;

$L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S(O)$_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S(O)$_2NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$S(O)$_2$-$(CR^6R^7)_r$; y

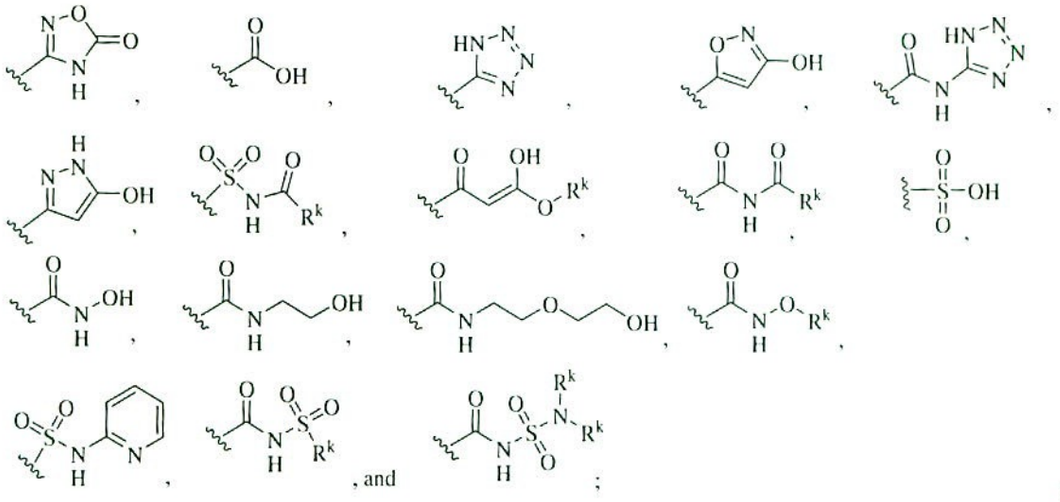
$Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo $C_{3-11}$ de cadena ramificada, $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde $Y^2$ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SR^8$, $S(O)R^8$, $SO_2R^8$, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, $NH_2$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^8$, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I; o

$L^1$ es un enlace; y

$Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo representado por $Y^2$ están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde cada $Y^2$ y cada anillo fusionado con $Y^2$ están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SR^8$, $S(O)R^8$, $SO_2R^8$, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, $NH_2$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^8$, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I;

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

$Z^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en



, and ;

$R^1$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en halo, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

$R^2$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en deuterio, halo, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

dos $R^2$ que se unen al mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman opcionalmente un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo;

$R^3$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en halo, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

$R^4$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $NR^{12}R^{13}$, $OR^{12}$, CN, $NO_2$, halógeno, $C(O)OR^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}S(O)_2R^{14}$, $NR^{12}S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)R^{14}$ y $R^{14}$;

$R^5$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, $C_{1-6}$ hidroxialquilo, arilo, heterociclilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo;

$R^{6A}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

$R^6$ y $R^7$, en cada instancia, se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, $R^{15}$, $OR^{15}$, $SR^{15}$, $S(O)R^{15}$, $SO_2R^{15}$, $C(O)R^{15}$, $CO(O)R^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $OC(O)OR^{15}$, $NH_2$, $NHR^{15}$, $N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHS(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, $NR^{15}C(O)OR^{15}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{15}$, $NHC(O)N(R^{15})_2$, $NR^{15}C(O)NHR^{15}$, $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{15}$, $C(O)NHSO_2R^{15}$, $C(O)NR^{15}SO_2R^{15}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{15}$, $SO_2N(R^{15})_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I;

$R^8$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, arilo, heterociclilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo; donde $R^8$ $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^{16}$, $OR^{16}$, $SR^{16}$, $S(O)R^{16}$, $SO_2R^{16}$, $C(O)R^{16}$,

$CO(O)R^{16}$, $OC(O)R^{16}$, $OC(O)OR^{16}$, $NH_2$, $NHR^{16}$, $N(R^{16})_2$, $NHC(O)R^{16}$, $NR^{16}C(O)R^{16}$, $NHS(O)_2R^{16}$, $NR^{16}S(O)_2R^{16}$, $NHC(O)OR^{16}$, $NR^{16}C(O)OR^{16}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{16}$, $NHC(O)N(R^{16})_2$, $NR^{16}C(O)NHR^{16}$, $NR^{16}C(O)N(R^{16})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{16}$, $C(O)N(R^{16})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{16}$, $C(O)NHSO_2R^{16}$, $C(O)NR^{16}SO_2R^{16}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{16}$, $SO_2N(R^{16})_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I; donde $R^8$ arilo, heterociclilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, $NH_2$, $C(O)NH_2$, $SO_2NH_2$, C(O)H, (O), OH, CN, $NO_2$, $OCF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br y I;

$R^9$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, cicloalquilo, fenilo y $(CH_2)_{1-4}$ fenilo; y

$R^{10}$ y $R^{11}$, en cada instancia, se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{3-6}$ cicloalquilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, fenilo y $(CH_2)_{1-4}$-fenilo; o

$R^{10}$ y $R^{11}$, o $R^{10}$ y $R^9$, junto con el átomo al cual están unidos se combinan para formar un heterociclilo;

$R^k$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{3-7}$ heterocicloalquilo, $C_{3-7}$ cicloalquilo y $C_{1-6}$ haloalquilo; donde $R^k$ $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, y $C_{2-6}$ alquinilo están opcionalmente sustituidos con arilo, heterociclilo, cicloalquilo, o cicloalquenilo;

$R^{12}$ y $R^{13}$, en cada instancia, se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo y $(CH_2)_{1-4}$ fenilo;

$R^{14}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo y $C_{1-4}$ haloalquilo;

$R^{12}$ y $R^{13}$, o $R^{12}$ y $R^{14}$, en cada instancia, junto con el al cual están unidos, opcionalmente se combinan para formar un heterociclilo;

$R^{15}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, $C_{1-4}$ hidroxialquilo, arilo, heterociclilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo; donde $R^{15}$ $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, y $C_{1-4}$ hidroxialquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, $C_{1-4}$ hidroxialquilo, $C_{1-4}$ alcoxi, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, heteroarilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo, $NH_2$, $C(O)NH_2$, $SO_2NH_2$, C(O)H, C(O)OH, (O), OH, CN, $NO_2$, $OCF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br y I;

$R^{16}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, $C_{1-4}$ hidroxialquilo, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, heteroarilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo; donde $R^{16}$ $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, y $C_{1-4}$ hidroxialquilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en $OCH_3$, $OCH_2CH_2OCH_3$, y $OCH_2CH_2NHCH_3$;

q es 1, 2, o 3;

s es 0, 1, 2, o 3;

r es 0, 1, 2, o 3;

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

m es 0, 1, 2, o 3;

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

o es 0, 1, 2, 3, o 4; y

p es 0, 1, o 2.

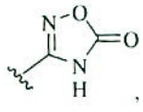
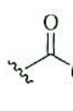
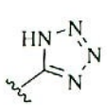
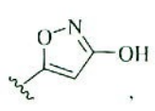
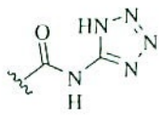
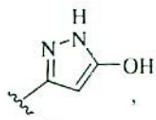
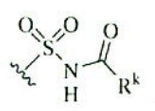
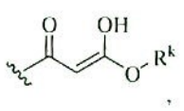
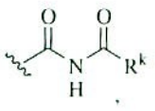
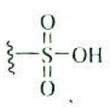
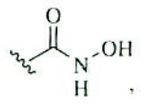
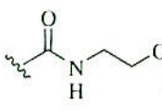
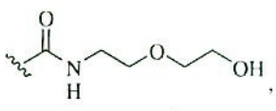
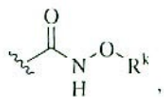
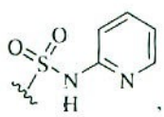
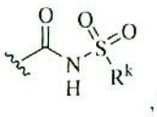
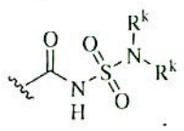
En una forma de realización de la fórmula (V), m es 0, 1, 2, o 3; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6; y p es 0, 1, o 2. En otra forma de realización de la fórmula (V), n es 0 o 1. En otra forma de realización de la fórmula (V), n es 0 o 1; y cada $R^2$ es en forma independiente deuterio o $C_{1-6}$ alquilo. En otra forma de realización de la fórmula (V), m, n, y p son 0.

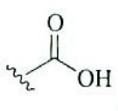
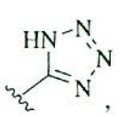
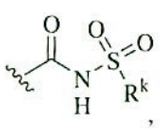
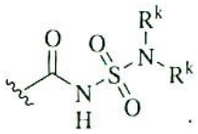
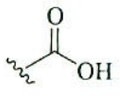
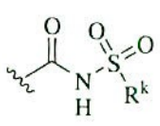
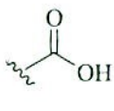
En una forma de realización de la fórmula (V), X es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (V), X es heteroarilo, que no está sustituido. En otra forma de realización de la fórmula (V), X es heteroarilo, que está sustituido con un $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (V), X es heteroarilo, que está sustituido con dos $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (V), X es heteroarilo, que está sustituido con un $R^4$, y $R^4$ es $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (V), X es heteroarilo, que está sustituido con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (V), X es heteroarilo, que está sustituido con un $R^4$, y $R^4$ es Cl, F, o metoxi. En otra forma de realización de la fórmula (V), X es heteroarilo, que está sustituido con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente F.

En una forma de realización de la fórmula (V), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (V), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que no están sustituidos. En otra forma de realización de la fórmula (V), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (V), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (V), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un $R^4$, y $R^4$ es $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (V), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (V), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un $R^4$, y $R^4$ es Cl, F, o metoxi. En otra forma de realización de la fórmula (V), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente F.

En una forma de realización de la fórmula (V), X es benzo[d]tiazolilo, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (V), X es benzo[d]tiazolilo, que no está sustituido. En otra forma de realización de la fórmula (V), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (V), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (V), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un $R^4$, y $R^4$ es $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (V), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (V), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un $R^4$, y $R^4$ es Cl, F, o metoxi. En otra forma de realización de la fórmula (V), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente F.

En una forma de realización de la fórmula (V), $Z^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^9$, $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $N(R^{10})S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$, $C(=S)NR^{10}R^{11}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, halógeno, $NO_2$, y CN; o $Z^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en

















, and

. En otra forma de realización de la fórmula (V), $Z^1$ es


,

,

, or

. En otra forma de realización de la fórmula (V), $Z^1$ es

, or

. En otra forma de realización de la fórmula (V), $Z^1$ es

.

En una forma de realización de la fórmula (V), $L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$C(O)NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo $C_{3-11}$ de cadena ramificada, $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde $Y^2$

está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SR^8$, $S(O)R^8$, $SO_2R^8$, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, $NH_2$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^8$, $SO_2N(R^8)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I; o $L^1$ es un enlace; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo representado por $Y^2$ están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde cada $Y^2$ y cada anillo fusionado con $Y^2$ están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SR^8$, $S(O)R^8$, $SO_2R^8$, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, $NH_2$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^8$, $SO_2N(R^8)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I.

En otra forma de realización de la fórmula (V), $L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S(O)$_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$S(O)$_2$-$(CR^6R^7)_r$; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo $C_{3-11}$ de cadena ramificada, $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo están opcionalmente fusionados con uno o dos benceno anillos; donde $Y^2$ está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SO_2R^8$, $CO(O)R^8$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, C(O)H, OH, CN, $NO_2$, F, Cl, Br y I; o $L^1$ es un enlace; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{3-7}$ cicloalquilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo representado por $Y^2$ están opcionalmente fusionados con un benceno anillo; donde cada $Y^2$ y cada anillo fusionado con $Y^2$ están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $C(O)NHR^8$, F, Cl, Br y I.

En otra forma de realización de la fórmula (V), $L^1$ es $(CR^6R^7)_q$; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $R^6$ y $R^7$, en cada instancia, son $R^{15}$ o hidrógeno; y q es 1, 2, o 3.

En otra forma de realización de la fórmula (V), $L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S(O)$_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$S(O)$_2$-$(CR^6R^7)_r$; q es 1, 2, o 3; s es 0; r es 0 o 1; $R^{6A}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, y $C_{1-6}$ alquilo; y $R^6$ y $R^7$, en cada instancia, son hidrógeno.

En una forma de realización de la fórmula (V), o es 0. En otra forma de realización de la fórmula (V), o es 1. En otra forma de realización de la fórmula (V), o es 0 o 1. En otra forma de realización de la fórmula (V), o es 0, 1, 2, 3, o 4. En otra forma de realización de la fórmula (V), o es 0, 1, 2, 3, o 4; y $R^x$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en, $R^5$, $OR^5$, $SR^5$, $S(O)R^5$, $SO_2R^5$, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, $NH_2$, $NHR^5$, $N(R^5)_2$,

$NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^5$, $SO_2N(R^5)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I. En otra forma de realización de la fórmula (V), o es 1 o 2; y $R^x$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^5$, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br y I. En otra forma de realización de la fórmula (V), o es 1 o 2; $R^x$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^5$, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br y I; y $R^5$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, $C_{1-6}$ hidroxialquilo, arilo, y cicloalquilo. En otra forma de realización de la fórmula (V), o es 1; $R^x$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^5$, CN, F, Cl, Br y I; y $R^5$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-2}$ alquilo, y $C_1$ haloalquilo. En otra forma de realización de la fórmula (V), o es 1 o 2; $R^x$ es $R^5$ o CN; y $R^5$ es $CH_3$. En otra forma de realización de la fórmula (V), o es 1; y $R^x$ es CN. En otra forma de realización de la fórmula (V), o es 1; y $R^x$ es $CH_3$.

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

$R^x$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^5$, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br y I;

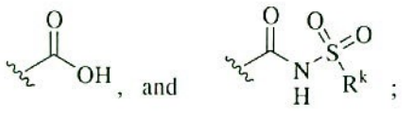
$L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; y

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

$L^1$ es un enlace; y

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

$Z^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en



;

$R^2$, en cada instancia, es en forma independiente $C_{1-6}$ alquilo;

$R^4$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $OR^{12}$ y halógeno;

$R^5$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, $C_{1-6}$ hidroxialquilo, arilo, y cicloalquilo;

$R^{6A}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y $C_{1-6}$ alquilo;

$R^6$ y $R^7$, en cada instancia, se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, $R^{15}$, y $CO(O)R^{15}$;

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

$R^k$, en cada instancia, es en forma independiente $C_{1-6}$ alquilo;

$R^{12}$ y $R^{13}$, en cada instancia, son cada en forma independiente $C_{1-4}$ alquilo;

$R^{15}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, y arilo; donde $R^{15}$ $C_{1-4}$ alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alcoxi, y heterocicloalquilo;

$R^{16}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo;

q es 1, 2, o 3;

s es 0;

r es 0, o 1;

m es 0;

n es 0, o 1;

o es 0, 1, 2, 3, o 4; y

p es 0.

Aun otra forma de realización hace referencia a un compuesto de la fórmula (V) seleccionado entre el grupo que consiste en

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

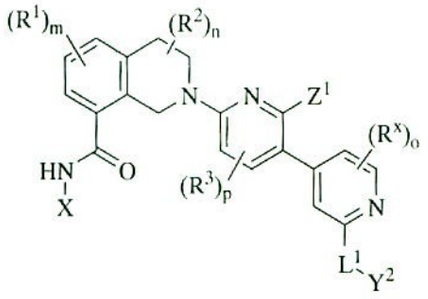
ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{3-[(ciclohexilcarbonil)(metil)amino]-2-metilfenil}piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[(1-metilciclohexil)carbonil]amino}fenil)piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-ciano-3-[(ciclohexilsulfonil)(metil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico;

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]-3-{2-ciano-3-[2-(triciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]dec-1-il)pirrolidin-1-il]fenil}piridin-2-carboxílico; y sales efectivas para terapia, metabolitos, prodrogas, sales de metabolitos, y sales de prodrogas del mismo.

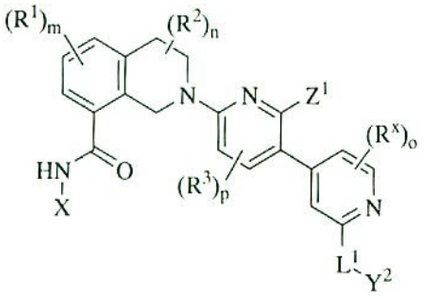
En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la fórmula (VI)



(VI)

y sales efectivas para terapia, metabolitos, prodrogas, sales de metabolitos, y sales de prodrogas de los mismos, donde X, $L^1$, $Y^2$, $Z^1$, $R^1$, $R^2$, $R^3$, m, n, y p son como se describe en la presente para la Fórmula (I); $R^x$ es como se describe en la presente para los sustituyentes de $Y^1$, y o es 0, 1, 2, o 3.

Una forma de realización de esta invención hace referencia a compuestos o sales efectivas para terapia de los mismos, que son útiles como inhibidores de proteínas antiapoptóticas Bcl-xL, donde los compuestos son de la fórmula (VI)



Fórmula (VI),

donde

X es heteroarilo; donde el heteroarilo representado por X está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro $R^4$;

$R^x$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^5$, $OR^5$, $SR^5$, $S(O)R^5$, $SO_2R^5$, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, $NH_2$, $NHR^5$, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^5$, $SO_2N(R^5)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I;

$L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; y

$Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo $C_{3-11}$ de cadena ramificada, $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde $Y^2$ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SR^8$, $S(O)R^8$, $SO_2R^8$, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, $NH_2$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$,

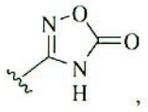
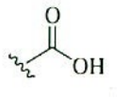
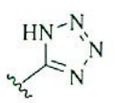
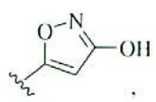
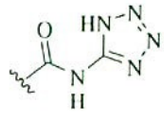
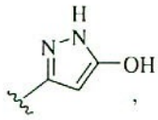
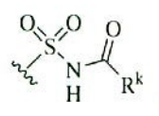
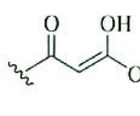
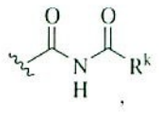
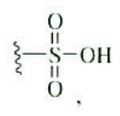
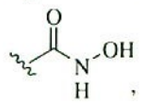
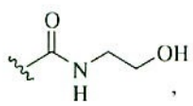
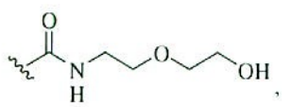
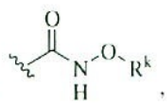
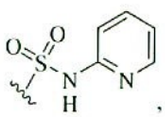
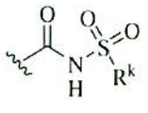
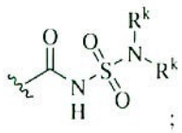
$C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^8$, $SO_2N(R^8)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I; o

$L^1$ es un enlace; y

$Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo representado por $Y^2$ están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde cada $Y^2$ y cada anillo fusionado con $Y^2$ están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SR^8$, $S(O)R^8$, $SO_2R^8$, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, $NH_2$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^8$, $SO_2N(R^8)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I;

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

$Z^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en

















, and

;

$R^1$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en halo, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

$R^2$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en deuterio, halo, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

dos $R^2$ que se unen al mismo átomo de carbono, junto con dicho átomo de carbono, forman opcionalmente un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo;

$R^3$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en halo, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

$R^4$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $NR^{12}R^{13}$, $OR^{12}$, CN, $NO_2$, halógeno, $C(O)OR^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}S(O)_2R^{14}$, $NR^{12}S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)R^{14}$ y $R^{14}$;

$R^5$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, $C_{1-6}$ hidroxialquilo, arilo, heterociclilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo;

$R^{6A}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, y $C_{1-6}$ haloalquilo;

$R^6$ y $R^7$, en cada instancia, se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, $R^{15}$, $OR^{15}$, $SR^{15}$, $S(O)R^{15}$, $SO_2R^{15}$, $C(O)R^{15}$, $CO(O)R^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $OC(O)OR^{15}$, $NH_2$, $NHR^{15}$, $N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHS(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, $NR^{15}C(O)OR^{15}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{15}$, $NHC(O)N(R^{15})_2$, $NR^{15}C(O)NHR^{15}$, $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{15}$, $C(O)NHSO_2R^{15}$, $C(O)NR^{15}SO_2R^{15}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{15}$, $SO_2N(R^{15})_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I;

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

$R^9$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, cicloalquilo, fenilo y $(CH_2)_{1-4}$ fenilo; y

$R^{10}$ y $R^{11}$, en cada instancia, se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{3-6}$ cicloalquilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, fenilo y $(CH_2)_{1-4}$-fenilo; o

$R^{10}$ y $R^{11}$, o $R^{10}$ y $R^9$, junto con el átomo al cual están unidos se combinan para formar un heterociclilo;

$R^k$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, $C_{2-6}$ alquinilo, $C_{3-7}$ heterocicloalquilo, $C_{3-7}$ cicloalquilo y $C_{1-6}$ haloalquilo; donde $R^k$ $C_{1-6}$ alquilo, $C_{2-6}$ alquenilo, y $C_{2-6}$ alquinilo están opcionalmente sustituidos con arilo, heterociclilo, cicloalquilo, o cicloalquenilo;

$R^{12}$ y $R^{13}$, en cada instancia, se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo y $(CH_2)_{1-4}$ fenilo;

$R^{14}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo y $C_{1-4}$ haloalquilo;

$R^{12}$ y $R^{13}$, o $R^{12}$ y $R^{14}$, en cada instancia, junto con el al cual están unidos, opcionalmente se combinan para formar un heterociclilo;

$R^{15}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, $C_{1-4}$ hidroxialquilo, arilo, heterociclilo,

cicloalquilo, y cicloalquenilo; donde $R^{15}$ $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, y $C_{1-4}$ hidroxialquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, $C_{1-4}$ hidroxialquilo, $C_{1-4}$ alcoxi, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, heteroarilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo, $NH_2$, $C(O)NH_2$, $SO_2NH_2$, C(O)H, C(O)OH, (O), OH, CN, $NO_2$, $OCF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br y I;

$R^{16}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, $C_{1-4}$ hidroxialquilo, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, heteroarilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo; donde $R^{16}$ $C_{1-4}$ alquilo, $C_{2-4}$ alquenilo, $C_{2-4}$ alquinilo, $C_{1-4}$ haloalquilo, y $C_{1-4}$ hidroxialquilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en $OCH_3$, $OCH_2CH_2OCH_3$, y $OCH_2CH_2NHCH_3$;

q es 1, 2, o 3;

s es 0, 1, 2, o 3;

r es 0, 1, 2, o 3;

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

m es 0, 1, 2, o 3;

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

o es 0, 1, 2, o 3; y

p es 0, 1, o 2.

En una forma de realización de la fórmula (VI), m es 0, 1, 2, o 3; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6; y p es 0, 1, o 2. En otra forma de realización de la fórmula (VI), n es 0 o 1. En otra forma de realización de la fórmula (VI), n es 0 o 1; y cada $R^2$ es en forma independiente deuterio o $C_{1-6}$ alquilo. En otra forma de realización de la fórmula (VI), m, n, y p son 0.

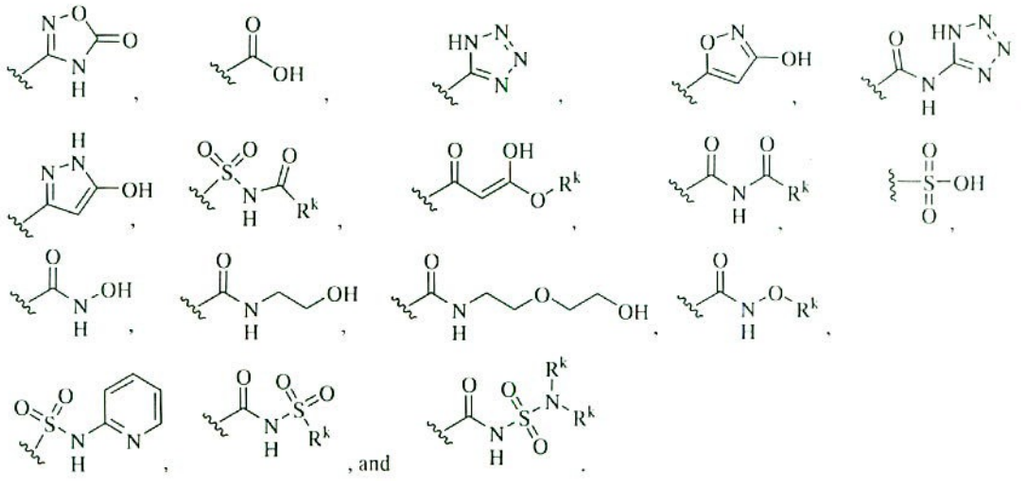
En una forma de realización de la fórmula (VI), X es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (VI), X es heteroarilo, que no está sustituido. En otra forma de realización de la fórmula (VI), X es heteroarilo, que está sustituido con un $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (VI), X es heteroarilo, que está sustituido con dos $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (VI), X es heteroarilo, que está sustituido con un $R^4$, y $R^4$ es $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (VI), X es heteroarilo, que está sustituido con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (VI), X es heteroarilo, que está sustituido con un $R^4$, y $R^4$ es Cl, F, o metoxi. En otra forma de realización de la fórmula (VI), X es heteroarilo, que está sustituido con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente F.

En una forma de realización de la fórmula (VI), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (VI), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que no están sustituidos. En otra forma de realización de la fórmula (VI), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un $R^4$. En otra forma de realización

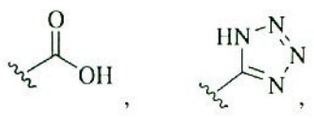
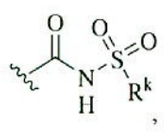
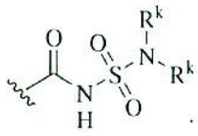
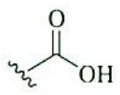
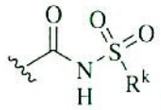
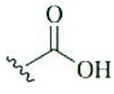
de la fórmula (VI), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (VI), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un $R^4$, y $R^4$ es $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (VI), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (VI), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con un $R^4$, y $R^4$ es Cl, F, o metoxi. En otra forma de realización de la fórmula (VI), X es benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo, que están sustituidos con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente F.

En una forma de realización de la fórmula (VI), X es benzo[d]tiazolilo, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (VI), X es benzo[d]tiazolilo, que no está sustituido. En otra forma de realización de la fórmula (VI), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (VI), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos $R^4$. En otra forma de realización de la fórmula (VI), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un $R^4$, y $R^4$ es $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (VI), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente $OR^{12}$ o halógeno. En otra forma de realización de la fórmula (VI), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con un $R^4$, y $R^4$ es Cl, F, o metoxi. En otra forma de realización de la fórmula (VI), X es benzo[d]tiazolilo, que está sustituido con dos $R^4$, y cada $R^4$ es en forma independiente F.

En una forma de realización de la fórmula (VI), $Z^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^9$, $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $N(R^{10})S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$, $C(=S)NR^{10}R^{11}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, halógeno, $NO_2$, y CN; o $Z^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en


, and .

En otra forma de realización de la fórmula (VI), $Z^1$ es

 , ,  , or  . En otra forma de realización de la fórmula (VI), $Z^1$ es  , or  . En otra forma de realización de la fórmula (VI), $Z^1$ es  .

En una forma de realización de la fórmula (VI), $L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo $C_{3-11}$ de cadena ramificada, $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde $Y^2$ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SR^8$, $S(O)R^8$, $SO_2R^8$, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, $NH_2$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^8$, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I; o $L^1$ es un enlace; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo representado por $Y^2$ están opcionalmente fusionados con uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en $C_{3-8}$ cicloalcano, $C_{3-8}$ cicloalqueno, benceno, $C_{5-6}$ heteroareno, $C_{3-8}$ heterocicloalcano, y $C_{3-8}$ heterocicloalqueno; donde cada $Y^2$ y cada anillo fusionado con $Y^2$ están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SR^8$, $S(O)R^8$, $SO_2R^8$, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, $NH_2$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^8$, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, $N_3$, $NO_2$, F, Cl, Br y I.

En otra forma de realización de la fórmula (VI), $L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo $C_{3-11}$ de cadena ramificada, $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo están opcionalmente fusionados con uno o dos benceno anillos; donde $Y^2$ está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SO_2R^8$, $CO(O)R^8$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, C(O)H, OH, CN, $NO_2$, F, Cl, Br y I; o $L^1$ es un enlace; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{3-7}$ cicloalquilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo representado por $Y^2$ están opcionalmente fusionados con un

benceno anillo; donde cada $Y^2$ y cada anillo fusionado con $Y^2$ están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^8$, $C(O)NHR^8$, F, Cl, Br y I.

En otra forma de realización de la fórmula (VI), $L^1$ es $(CR^6R^7)_q$; y $Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $R^6$ y $R^7$, en cada instancia, son $R^{15}$ o hidrógeno; y q es 1, 2, o 3.

En otra forma de realización de la fórmula (VI), $L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; q es 1, 2, o 3; s es 0; r es 0 o 1; $R^{6A}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, y $C_{1-6}$ alquilo; y $R^6$ y $R^7$, en cada instancia, son hidrógeno.

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

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

$R^x$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $R^5$, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br y I;

$L^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, y $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; y

$Y^2$ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo $C_{3-11}$ de cadena ramificada, $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo; donde $C_{3-7}$ cicloalquilo, $C_{4-7}$ cicloalquenilo, fenilo, y $C_{3-7}$ heterociclilo están opcionalmente fusionados con un benceno anillo; donde $Y^2$ está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente

entre el grupo que consiste en $R^8$, $OR^8$, $SO_2R^8$, $CO(O)R^8$, $NHR^8$, $N(R^8)_2$, C(O)H, OH, CN, $NO_2$, F, Cl, Br y I; o

$L^1$ es un enlace; y

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

$Z^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en




;

$R^2$, en cada instancia, es en forma independiente $C_{1-6}$ alquilo;

$R^4$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $OR^{12}$ y halógeno;

$R^5$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-6}$ alquilo, $C_{1-6}$ haloalquilo, $C_{1-6}$ hidroxialquilo, arilo, y cicloalquilo;

$R^{6A}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y $C_{1-6}$ alquilo;

$R^6$ y $R^7$, en cada instancia, se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, $R^{15}$, y $CO(O)R^{15}$;

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

$R^k$, en cada instancia, es en forma independiente $C_{1-6}$ alquilo;

$R^{12}$ y $R^{13}$, en cada instancia, son cada en forma independiente $C_{1-4}$ alquilo;

$R^{15}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, y arilo; donde $R^{15}$ $C_{1-4}$ alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alcoxi, y heterocicloalquilo;

$R^{16}$, en cada instancia, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en $C_{1-4}$ alquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo;

q es 1, 2, o 3;

s es 0;

r es 0, o 1;

m es 0;

n es 0, o 1;

o es 0, 1, 2, 3, o 4; y

p es 0.

Aun otra forma de realización hace referencia a un compuesto de la fórmula (VI) seleccionado entre el grupo que consiste en

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

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

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

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

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

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

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

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-(piperidin-1-il)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico; y sales efectivas para terapia, metabolitos, prodrogas, sales de metabolitos, y sales de prodrogas del mismo.

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

Otra forma de realización se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y un excipiente.

Aun otra realización comprende métodos para tratar cáncer en un mamífero, que comprende administrarle al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).

Aun otra realización comprende métodos para tratar enfermedades autoinmunes en un mamífero, que comprende administrarle al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).

Aun otra forma de realización se relaciona con composiciones con las que pueden tratarse aquellas enfermedades en las que se expresan las proteínas antiapoptóticas Bcl-xL, donde dichas composiciones comprenden un excipiente y una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I).

Aun otra forma de realización se relaciona con métodos para tratar aquellas enfermedades en las que se expresan las proteínas antiapoptóticas Bcl-xL en un paciente, donde dichos métodos comprenden administrarle al paciente una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I).

Aun otra forma de realización se relaciona con composiciones con las que puede tratarse el cáncer de vejiga, el cáncer de cerebro, el cáncer de mama, el cáncer de médula ósea, el cáncer cervical, la leucemia linfocítica crónica, el cáncer colorrectal, el cáncer de esófago, el cáncer hepatocelular, la leucemia linfoblástica, el linfoma folicular, los tumores malignos linfoides que se originan en las células T o en las células B, el melanoma, la leucemia mielógena, el mieloma, el cáncer oral, el cáncer de ovario, el cáncer de las células pulmonares no pequeñas, el cáncer de próstata, el cáncer de las células pulmonares pequeñas o el cáncer de bazo, donde dichas composiciones comprenden un excipiente y una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I).

Aun otra forma de realización se relaciona con métodos para tratar el cáncer de vejiga, el cáncer de cerebro, el cáncer de mama, el cáncer de médula ósea, el cáncer cervical, la leucemia linfocítica crónica, el cáncer colorrectal, el cáncer de esófago, el cáncer hepatocelular, la leucemia linfoblástica, el linfoma folicular, los tumores malignos linfoides que se originan en las células T o en las células B, el melanoma, la leucemia mielógena, el mieloma, el cáncer oral, el cáncer de ovario, el cáncer de las células pulmonares no pequeñas, el cáncer de próstata, el cáncer de las células pulmonares pequeñas o el cáncer de bazo en un paciente, donde dichos métodos comprenden administrarle al paciente una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I).

Aun otra forma de realización se relaciona con composiciones con las que pueden tratarse aquellas enfermedades en las que se expresan las proteínas antiapoptóticas Bcl-xL, donde dichas composiciones comprenden un excipiente, una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I) y una cantidad eficaz para el uso terapéutico de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Aun otra forma de realización se relaciona con métodos para tratar aquellas enfermedades en las que se expresan las proteínas antiapoptóticas Bcl-xL en un paciente, donde dichos métodos comprenden administrarle al paciente una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I) y una cantidad eficaz para el uso terapéutico de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Aun otra forma de realización se relaciona con composiciones con las que puede tratarse el cáncer de vejiga, el cáncer de cerebro, el cáncer de mama, el cáncer de médula ósea, el cáncer cervical, la leucemia linfocítica crónica, el cáncer colorrectal, el cáncer de esófago, el cáncer hepatocelular, la leucemia linfoblástica, el linfoma folicular, los tumores malignos linfoides que se originan en las células T o en las células B, el melanoma, la leucemia mielógena, el mieloma, el cáncer oral, el cáncer de ovario, el cáncer de las células pulmonares no pequeñas, el cáncer de próstata, el cáncer de las células pulmonares pequeñas o el cáncer de bazo, donde dichas composiciones comprenden un excipiente, una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I) y una cantidad eficaz para el uso terapéutico de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Aun otra forma de realización se refiere a métodos de tratamiento de 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, formas malignas linfoides originadas de células T o de células B, melanoma, leucemia mielogénica, 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, en donde dichos métodos comprenden administrarle al paciente una 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.

Los metabolitos de los compuestos de fórmula (I) que se producen a partir de procesos metabólicos in vitro o in vivo también pueden ser útiles para tratar las enfermedades que están asociadas a la expresión de las proteínas antiapoptóticas Bcl-xL.

Algunos de los compuestos precursores que pueden ser metabolizados in vitro o in vivo para proveer los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles para tratar las enfermedades que están asociadas a la expresión de las proteínas antiapoptóticas Bcl-xL.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir como sales de adición ácida, sales de adición básica o zwiteriones. Las sales de compuestos pueden prepararse durante el aislamiento o después de la purificación de los compuestos. Las sales de adición ácida de los compuestos son las que derivan de la reacción de dichos compuestos con un ácido. Por ejemplo, se considera que las sales incluyendo las sales acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, iodhidrato, lactobionato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metansulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacético, trifluoroacético, para-toluensulfonato y undecanoato de las sales de los compuestos están incluidas en esta invención. Las sales de adición básica de los compuestos son las que derivan de la reacción de dichos compuestos con un hidróxido, un carbonato o un bicarbonato de un catión como el litio, el sodio, el potasio, el calcio o el magnesio.

Los compuestos de 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 eficaces para el uso terapéutico de los compuestos de fórmula (I) dependen del individuo que recibe el tratamiento, del trastorno que se desea tratar, de la severidad de dicho trastorno, de la composición que contiene el compuesto, de la duración de la administración, de la vía que se emplea para llevar a cabo la administración, de la duración del tratamiento, de la potencia del compuesto, de la velocidad de eliminación del compuesto y de la administración simultánea eventual de otras drogas. La cantidad de un compuesto de la invención de fórmula (I) usada para conformarla como una composición que será administrada diariamente a un paciente en una sola dosis o en dosis divididas comprende entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 200 mg/kg peso corporal. Las composiciones de dosis única contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

Los compuestos de 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, soluciones amortiguadoras, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, disolventes, agentes desintegradores, emulsionantes, diluyentes, rellenos, agentes saborizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propelentes, agentes de liberación, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes humectantes y mezclas de los mismos.

Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) que serán administradas por vía oral en forma de dosificación sólida incluyen, por ejemplo, ágar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de castor, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, crospovidona, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, hidroxipropilmetilcelulosa, isopropanol, salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de maní, sales de fosfato de potasio, almidón de papa, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de alazor, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa de sodio, sales de fosfato de sodio, laurilsulfato de sodio, sorbitol sódico, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, agentes

tensioactivos, talco, tragacanto, alcohol tetrahidrofurfurílico, triglicéridos, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de la invención de fórmula (I) que serán administradas por vía oftálmica u oral en forma de dosificación líquida incluyen, por ejemplo, 1,3-butilenglicol, aceite de castor, aceite de maíz, aceite de semillas 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 la invención de fórmula (I) que serán administradas osmóticamente incluyen, por ejemplo, clorofluoro-hidrocarburos, etanol, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de la invención de fórmula (I) que serán administradas por vía parenteral incluyen, por ejemplo, 1,3-butanodiol, aceite de castor, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de maní, solución de Ringer, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de soja, solución de cloruro de sodio grado U.S.P. o isotónica, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de la invención de fórmula (I) que serán administradas por vía rectal o vaginal incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, cera y mezclas de los mismos.

Se espera que los compuestos de fórmula (I) sean útiles en combinación con uno o más agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de la quinasa aurora, otros inhibidores de las proteínas que promueven la apoptosis (por ejemplo, Bcl-xL, Bcl-w o Bfl-1), activadores de los receptores de la vía de la apoptosis, inhibidores de la quinasa Bcr-Abl, anticuerpos BiTE (dirigidos a células T con especificidad doble), conjugados de anticuerpos y drogas, modificadores de las respuestas biológicas, inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, DVD, inhibidores del receptor homólogo al oncogen de la leucemia viral (ErbB2), inhibidores de los factores de crecimiento, inhibidores de la proteína del shock térmico (HSP) 90, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), terapias basadas en hormonas, agentes inmunológicos, inhibidores de las proteínas que inhiben la apoptosis (IAP), anticuerpos de intercalación, inhibidores de quinasas, inhibidores de la quinesina, inhibidores de Jak2, inhibidores de los blancos de la rapamicina en los mamíferos, microARN, inhibidores de la quinasa que es regulada por señales extracelulares y es activada por mitógenos, proteínas de unión multivalentes, drogas antiinflamatorias no esteroidales (NSAID), inhibidores de la poli ADP (difosfato de adenosina) ribosa polimerasa (PARP), agentes quimioterapéuticos basados en platino, inhibidores de la quinasa del tipo polo (Plk), inhibidores de la fosfoinositido-3 quinasa (PI3K), inhibidores de los proteosomas, análogos de purinas, análogos de pirimidinas, inhibidores de la tirosina quinasa receptora, alcaloides vegetales retinoides/deltoides, ácidos ribonucleicos pequeños inhibidores (ARNpi), inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de la ubiquitina ligasa o semejantes.

Los anticuerpos BiTE son anticuerpos biespecíficos que dirigen las células T para que ataquen a las células cancerosas mediante la unión simultánea de ambas células. Posteriormente, la célula T ataca la célula cancerosa blanco. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y semejantes. Sin que se desee limitar la invención a una teoría, se cree que uno de los mecanismos a través de los cuales las células T

provocan la apoptosis en las células cancerosas se basa en la exocitosis de componentes citotóxicos granulares determinados, que incluyen la perforina y la granzima B.

Los ARNpi son moléculas que tienen las bases endógenas del ARN o nucleótidos modificados por medios químicos. Las modificaciones no anulan la actividad en las células, sino que les confieren una estabilidad incrementada y/o una potencia incrementada en la célula. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen los grupos fosforotioato, los 2'-desoxinucleótidos, los ribonucleótidos que contienen 2'-$OCH_3$-, los 2'-F-ribonucleótidos, los 2'-metoxietil ribonucleótidos, las combinaciones de los anteriores y semejantes. El ARNpi puede tener longitudes variables (por ejemplo, de 10-200 bps) y estructuras variables (por ejemplo, horquillas, cadenas individuales/dobles, abultamientos, cotes/espacios, faltas de coincidencia) y es procesado en las células para proveer el silenciamiento activo de los genes. Un ARNpi de cadena doble (ARNcd) puede tener la misma cantidad de nucleótidos en cada cadena (extremos romos) o puede tener extremos asimétricos (salientes). La saliente de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la cadena en el sentido del marco de lectura y/o en la cadena antisentido, y también puede estar presente en los extremos 5' y/o 3' de una cadena dada. Por ejemplo, se ha demostrado que el ARNpi dirigido a Mcl-1 da como resultado un incremento en la actividad de ABT-263, (es decir, la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida) o de ABT-737 (es decir, la 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-nitrobencenosulfonamida) en diversas líneas de células tumorales (véanse Tse et al., *Cancer Research* 2008, 68(9), 3421 y las referencias que se citan en dicha publicación).

Las proteínas de unión multivalentes son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión al antígeno. Las proteínas de unión multivalentes son diseñadas de manera que tengan tres o más sitios de unión al antígeno y generalmente no son anticuerpos naturales. El término "proteína de unión multivalente" hace referencia a una proteína de unión que es capaz de unirse a dos o más blancos relacionados o no relacionados. Las proteínas de unión con dos dominios variables (DVD) son proteínas de unión tetravalentes o multivalentes que comprenden dos o más sitios de unión al antígeno. Estas 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 las cadenas pesadas y dos polipéptidos DVD de las cadenas livianas se conocen como Ig DVD. Cada mitad de una Ig DVD comprende un polipéptido DVD de la cadena pesada, un polipéptido DVD de la cadena liviana y dos sitios de unión al antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de la cadena pesada y un dominio variable de la cadena liviana, con la participación de un total de 6 CDR en la unión al antígeno por sitio de unión al antígeno.

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

Entre los inhibidores de angiogénesis se incluyen inhibidores del receptor de tirosina quinasa específico de endotelio (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR),

inhibidores del receptor del factor de crecimiento insulínico-2 (IGFR-2), inhibidores de metalproteinasa de matriz-2 (MMP-2), inhibidores de metalproteinasa de matriz-9 (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina, inhibidores del receptor tirosina quinasa del factor de crecimiento de endotelio 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, doxifluridina, eflornitina, EICAR, (5-etinil-1-β -D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), enocitabina, etinilcitidina, fludarabina, 5-fluorouracilo sólo o en combinación con leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxiurea, ALQUERAN® (melfalán), mercaptopurina, 6-mercaptopurina ribósido, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, Ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y semejantes.

Los antivirales incluyen a ritonavir, hidroxicloroquina y similares.

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

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

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

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

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

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

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

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

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 para HSP-90), NCS-683664, PU24FCl, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y semejantes.

Los inhibidores de proteínas de apoptosis incluyen a HGS-1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 y similares.

Los conjugados anticuerpo droga incluyen a anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am, SGN-35, SGN-75 y similares.

Los activadores de la vía de receptor de muerte incluyen a TRAIL y anticuerpos u otros agentes que tienen como objetivo a TRAIL o a receptores de muerte (por ejemplo, DR4 y DR5) tales como apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145 (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y trastuzumab.

Los inhibidores de quinesina incluyen a inhibidores de Eg5 tales como AZD-4877 y ARRY-520, inhibidores de CENPE tales como GSK-923295A, y similares.

Los inhibidores de JAK2 incluyen a CEP-701 (lesaurtinib), XL019, INCB-018424 y similares.

Entre los inhibidores de MEK se incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 y similares.

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

Los fármacos antiinflamatorias no esteroides incluyen AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (ketoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENE® (piroxicam) crema ibuprofeno, ALEVE® y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenac), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetin), LODINE® (etodolac), TORADOL® (ketorolac), DAYPRO® (oxaprozina) y semejantes.

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

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

Los inhibidores de quinasa del tipo polo incluyen BI-2536 y semejantes.

Los inhibidores de fosfoinositida-3 (PI3K) quinasa incluyen a wortmanina, LY-294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 y similares.

Entre los análogos de trombospondina se 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 semejantes.

Los antibióticos incluyen los antibióticos intercalantes aclarubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorrubicina liposomal), elsamitrucina, epirbucina, glarbuicina, ZAVEDOS® (idarubicina), mitomicina

C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebecamicina, Stimalamer, estreptozocina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina y semejantes.

Entre los inhibidores de topoisomerasa se incluyen aclarubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecan, BN-80915, CAMPTOSAR® (clorhidrato de irinotecan), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxina), diflomotecan, edotecarina, ELLENCE® o PHARMORUBICIN® (epirubicina), etopósido, exatecan, 10-hidroxicamptotecina, gimatecan, lurtotecan, mitoxantrona, oratecina, pirarbucin, pixantrona, rubitecan, sobuzoxan, SN-38, taflupósido, topotecan y similares.

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

Las terapias hormonales incluyen ARIMIDAX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetrorelix), degarelix, deslorelina, DESOPAN® (trilostano), dexametasona, DROGENIL®, (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), AFEMA™ fadrozol, FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestranto),FEMARA®, (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL® o RENAGEL® (doxercalciferol), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrato de tamoxifen), PLENAXIS™ (abarelix), predisona, PROPECIA® (finasterida), rilostano, SUPREFACT® (buserelina), TRELSTAR® (hormona de liberación de la hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS® (implantae de histrelina), VETORYL®, (trilostano o modrastano), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) y semejantes.

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

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

Los alcaloides vegetales incluyen, pero en un sentido no limitativo, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y semejantes.

Entre los inhibidores de proteosoma se incluyen VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.

Los ejemplos de sustancias inmunológicas incluyen interferones y otros agentes mejoradores del sistema inmune. 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 semejantes. Otros agentes incluyen ALFAFERONE® ,(IFN-), BAM-002 (glutatión oxidado), BEROMUN® (tasonermina), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno de linfocitos citotóxico 4), decarbazina, denileuquina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinan, alpha interferón de leucocitos, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna contra melanoma, mitumomab, molgramostim, MILOTARG™ (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostima, sizofilán, teceleuquina, THERACYS® (bacilo de Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (sustancia específica de maruyama (SSM)), WF-10 (tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN®

(aldesleuquina), ZADAXIN® (timalfasin), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetano) y semejantes.

Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de organismos vivientes o respuestas biológicas, tales como sobrevida, crecimiento o diferenciación de células de tejidos para dirigirlas hacia una actividad antitumoral e incluyen crestina, lentinano, sizofirano, picibanilo PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.

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

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

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

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

Los compuestos de esta invención también se pueden usar como radiosensibilizadores que mejoran la eficacia de una radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen radioterapia de haz externo, teleterapia, braquiterapia y radioterapia de fuente sellada, no sellada, y semejantes.

Además, los compuestos de fórmula (I) se pueden combinar con otros agentes quimioterapéuticos tales como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesil transferasa), ADVEXIN® (vacuna de Ad5CMV-p53), ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN™ (exisulind), AREDIA® (ácido pamidrónico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-dion-androsta-1,4-dieno), AVAGE® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combreastatina), BEC2 (mitumomab), caquectina o caquexina (factor de necrosis tumoral), canvaxina (vacuna), CEAVAC™ (vacuna contra cáncer), CELEUK® (celmoleuquina), CEPLENE® (diclorhidrato de histamina), CERVARIX™ (vacuna contra el papilomavirus humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorubicina); O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CyPat™ (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB(389)EGF (dominios catalítico y de traslocación de la toxina de la difteria fusionados por medio de un ligador His-Ala al factor de crecimiento epidérmico humanó) o TransMID-107R™ (toxinas de la difteria), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de esqualamina), DIMERICINE® (loción liposomal T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecan), enzastaurina, EPO906 (epitilona B), GARDASIL® (vacuna recombinante cuadrivalente contra el papilomavirus humano (Tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacuna con gangliósidos conjugados), GVAX® (vacuna contra cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxicarbamida, 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® (trimetrexato glucuronato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE® (tratamiento con

vacuna para melanoma), ONCOVAX® (vacuna de IL--2), ORATHECIN™ (rubitecano), OSIDEM® (droga celular en base a anticuerpos), OVAREX® MAb (anticuerpo monoclonal murino), paclitaxel, PANDIMEX™ (saponinas aglicona de ginseng que comprende 20(*S*)protopanaxadiol (aPPD) y 20(*S*)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacuna contra el cáncer en investigación), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazina, rebimastato, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotido), SORIATANE® (acitretina), estaurosporina (*Streptomyces staurospores*), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA™ (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), timitaq (diclorhidrato de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFERADE™ (adenovector: vehículo de ADN que contiene el gen para el factor de necrosis tumoral-α), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentano), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (trióxido de arsénico), VIRULIZIN®, ukraína (derivado de alcaloides de la planta *Celidonia*), vitaxina (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN® (motexafin gadolinio), XINLAY™ (atrasentano), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS™ (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxan), ZOMETA® (ácido zolendrónico), zorubicina y similares.

*Datos*

La determinación de la utilidad de los compuestos de fórmula (I) en la unión a las proteínas antiapoptóticas Bcl-xL y en su inhibición se realizó por medio de un análisis de la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia en función del tiempo (TR-FRET). El anticuerpo Tb-anti-GST se adquirió en Invitrogen (Nº de catálogo PV4216).

*Síntesis de las sondas*

Todos los reactivos fueron empleados en el mismo estado en el que se los recibió del proveedor, a menos que se indique lo contrario. Los reactivos que se usaron para sintetizar los péptidos, entre los cuales se encontraba la diisopropiletilamina (DIEA), el diclorometano (DCM), la N-metilpirrolidona (NMP), el hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), el N-hidroxibenzotriazol (HOBt) y la piperidina, se adquirieron en Applied Biosystems, Inc. (ABI), Foster City, CA, o en American Bioanalytical, Natick, MA. Los cartuchos precargados con 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc) y diversos aminoácidos (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, Fmor-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH y Fmoc-Tyr(tBu)-OH) se adquirieron en ABI o en Anaspec, San José, CA. La resina que se empleó para sintetizar los péptidos (que fue una resina de Fmoc-Rink amida MBHA) y el compuesto Fmoc-Lys(Mtt)-OH se adquirieron en Novabiochem, San Diego, CA. Los isómeros individuales del éster de succinimidilo de 6-carboxifluoresceína (6-FAM-NHS) se adquirieron en Anaspec. El ácido trifluoroacético (TFA) se adquirió en Oakwood Productos, West Columbia, SC. El tioanisol, el fenol, el triisopropilsilano (TIS), el 3,6-dioxa-1,8-octanoditiol (DODT) y el isopropanol se adquirieron en Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI. Los análisis de espectrometría de masa con ionización por desorción láser (MALDI-MS) se llevaron a cabo con un dispositivo Applied Biosystems Voyager DE-PRO MS. Los análisis de espectrometría de masa con electronebulización (ESI-MS) se llevaron a cabo con un dispositivo Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San José, CA), en modos de ionización positivos y negativos.

***Procedimiento general de la síntesis de los péptidos en fases sólidas (SPPS)***

Los péptidos fueron sintetizados con un máximo de 250 µmol de la resina precargada Wang por recipiente, en un sintetizador de péptidos ABI 433A, con 250 µmol del reactivo de unión Fastmoc™ por ciclo. Los cartuchos precargados, que contenían 1 mmol de mezclas de aminoácidos convencionales con Fmoc, con la excepción de la posición de unión del fluoróforo, en cuyo caso se colocó 1 mmol de Fmoc-Lys(Mtt)-OH en el cartucho, fueron utilizados de manera simultánea con un monitoreo interactivo de la conductividad. La acetilación en el extremo N se realizó con 1 mmol de ácido acético en un cartucho, bajo condiciones de unión convencionales.

*Remoción del grupo 4-metiltritilo (Mtt) de la lisina*

La resina que se usó en el dispositivo de síntesis fue lavada dos veces con diclorometano (DCM) y fue mantenida húmeda. A través de la resina, se hicieron fluir 150 ml de una mezcla de diclorometano, triisopropilsilano y ácido trifluoroacético, en una proporción de 95:4:1, durante 30 minutos. La mezcla adquirió un color amarillo intenso, que luego se tornó amarillo pálido. Se hicieron fluir 100 ml de DMF a través del lecho durante 15 minutos. Luego se lavó la resina con DMF y se llevó a cabo una filtración. Por medio de análisis con ninhidrina, se comprobó la presencia de una señal fuerte para la amina primaria.

*Marca de la resina con 6-carboxifluoresceína-NHS (6-FAM-NHS)*

La resina fue tratada con 2 equivalentes de 6-FAM-NHS en 1% de DIEA/DMF y fue revuelta o agitada a temperatura ambiente durante la noche. Cuando se hubo completado el procedimiento, se drenó la resina, se la lavó tres veces con DMF, se la sometió a tres ciclos de lavado con diclorometano y metanol alternados y se la secó. De esta manera, se obtuvo una resina anaranjada que se caracterizó por un resultado negativo en el análisis con ninhidrina.

***Procedimiento general de la escisión y la desprotección de los péptidos unidos a la resina***

Los péptidos fueron escindidos de la resina agitando esta última durante 3 horas a temperatura ambiente, en un cóctel de escisión que consistió 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 removió por medio de una filtración y dos lavados con TFA. El TFA se eliminó de los filtrados por evaporación, y el producto se precipitó con éter (10 ml/0,1 g de resina), se recuperó por medio de una centrifugación, se lavó dos veces con éter (10 ml/0,1 g de resina) y se secó para obtener el péptido en bruto.

***Procedimiento general de la purificación de los péptidos***

Los péptidos en bruto fueron purificados con un sistema de HPLC preparativa de Gilson, junto con el software de análisis Unipoint® (de Gilson, Inc., Middleton, WI), en una columna de compresión radial que contenía 25 segmentos de 100 mm rellenos con partículas Delta-Pak™ C18 de 15 µm, con poros con un tamaño de 100 Å. La elución se realizó con uno de los gradientes que se describirán más adelante. En cada inyección, se purificaron entre uno y dos mililitros de la solución que contenía el péptido en bruto (en una concentración de 10 mg/ml, en una mezcla de DMSO y agua al 90%). Los picos que contenían los productos de cada procedimiento se agruparon y se liofilizaron. Todos los procedimientos preparativos se llevaron a cabo con una velocidad de 20 ml/minuto, con el amortiguador A (que comprendió 0,1% de TFA en agua) o el amortiguador B (que comprendió acetonitrilo) como eluyentes.

***Procedimiento general de la HPLC analítica***

La HPLC analítica se llevó a cabo en un sistema Hewlett-Packard de la serie 1200, con un detector basado en una serie de diodos y un detector de fluorescencia Hewlett-Packard 1046A

equipado con el software HPLC 3D ChemStation, versión A.03.04 (de Hewlett-Packard. Palo Alto, CA), en una columna YMC de 4,6 x 250 mm que estaba rellena con partículas ODS-AQ de 5 µm, con poros con un tamaño de 120 Å. La elución se realizó con uno de los gradientes que se describirán más adelante, después de alcanzar el equilibrio bajo las condiciones iniciales durante 7 minutos. Los eluyentes fueron el amortiguador A (que comprendió 0,1% de TFA en agua) o el amortiguador B (que comprendió acetonitrilo). La velocidad del flujo de todos los gradientes fue de 1 ml/minuto.

***F-Bak:* sonda peptídica acetil-(SEQ ID Nº 1)GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)-(SEQ ID Nº 2)INR-$NH_2$**

La resina de Fmoc-Rink amida MBHA se extendió usando el procedimiento general de la síntesis de proteínas, con el objeto de obtener una resina protegida unida a un péptido (1,020 g). Se retiró el grupo Mtt, se aplicó una marca con 6-FAM-NHS y se realizó una escisión y una desprotección como se describió con anterioridad, de manera tal de obtener el producto en bruto como un sólido anaranjado (0,37 g). Este producto se purificó por medio de una RP-HPLC. Las fracciones que abarcaban en pico principal fueron sometidas a un análisis de RP-HPLC. Las fracciones puras se aislaron y se liofilizaron. El pico principal representó el compuesto del título (0,0802 g), que tomó la forma de un sólido amarillo. MALDI-MS m/z = 2137,1 [$(M+H)^+$].

***Síntesis alternativa de la sonda peptídica F-Bak*: acetil-(SEQ ID Nº 1)GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)-(SEQ ID Nº 2)INR-$NH_2$**

El péptido protegido se ensambló en 0,25 mmol de una resina Fmoc-Rink MBHA (de Novabiochem), en un sintetizador de péptidos automático Applied Biosystems 433A, con el reactivo de unión Fastmoc™ en cada ciclo, mediante el uso de cartuchos precargados con 1 mmol de cada aminoácido, con la excepción de la posición de unión del fluoróforo, en cuyo caso se colocó 1 mmol de Fmoc-Lys(Mtt)-OH en el cartucho. La acetilación en el extremo N se realizó con 1 mmol de ácido acético en un cartucho, bajo las condiciones de unión que se describieron con anterioridad. La remoción selectiva del grupo 4-metiltritilo se llevó a cabo con una solución que comprendió una mezcla de DCM, TIS y TFA en una proporción de 95:4:1 (v/v/v), la cual se hizo fluir a través de la resina durante 15 minutos, después de lo cual se realizó una fragua con un flujo de dimetilformamida. El isómero individual de la 6-carboxifluoresceína-NHS se hizo reaccionar con la cadena lateral de la lisina en una mezcla que comprendió 1% de DIEA en DMF. La compleción del procedimiento se determinó por medio de un análisis con ninhidrina. Se escindió el péptido de la resina, se desprotegieron las cadenas laterales por medio de un tratamiento con una mezcla que comprendió TFA, agua, fenol, tioanisol, triisopropilsilano y 3,6-dioxa-1,8-octanoditiol, en una proporción de 80:5:5:5:2,5:2,5 (v/v/v/v/v/v), y se recuperó el péptido en bruto por medio de una precipitación con éter dietílico. El péptido en bruto se purificó por medio de una cromatografía líquida de alto desempeño con una fase inversa. Su pureza y su identidad se confirmaron por medio de una cromatografía analítica líquida de alto desempeño con una fase inversa y una espectrometría de masa basada en una desorción láser asistida con una matriz (m/z = 2137,1 ($(M+H)^+$).

*Análisis de la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia en función del tiempo (TR-FRET)*

La determinación de la capacidad de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) de competir con F-Bak por la unión en un sitio de una proteína de la familia Bcl-2 (Bcl-xL) se llevó a cabo por medio de un análisis de la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia en función del tiempo (TR-FRET).

Los compuestos de prueba fueron sometidos a una dilución en serie en DMSO, a partir de una concentración de 50 µM (el doble de la concentración de partida en DMSO al 10%), después de lo cual se colocaron alícuotas de 10 µl en una placa de 384 cavidades. Luego se colocaron 10 µl de una mezcla que comprendió la proteína, la sonda y el anticuerpo en cada cavidad, en la concentración final que se detalla en la tabla 1.

Tabla 1

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

Posteriormente, las muestras se mezclaron en un agitador durante 1 minuto y se incubaron durante 2 horas más a temperatura ambiente. En cada placa del ensayo, se incluyó una mezcla de una sonda y un anticuerpo o de una proteína, un anticuerpo y una sonda como control negativo y control positivo, respectivamente. La fluorescencia se determinó con un dispositivo Envision (de Perkin Elmer), con un filtro de excitación con una longitud de onda de 340/35 nm y con filtros de emisión con longitudes de onda de 520/525 (para F-Bak) o 495/510 nm (para el anticuerpo anti-his marcado con Tb). Las constantes de disociación ($K_i$) se determinaron usando la ecuación de Wang (Wang, Z. X., *An exact mathematical expression for describing competitive binding of two different ligands to a protein molecule.* FEBS Lett. 1995 360:111-114). El ensayo de TR-FRET puede llevarse a cabo en presencia de diversas concentraciones de suero humano (HS) o de suero fetal bovino (FBS). Los resultados que se obtuvieron con diversos compuestos representativos de fórmula (I) en el ensayo de TR-FRET (es decir, la $K_i$, expresada en nanomoles) se detallan en la tabla 2.

A modo de comparación, se determinó la capacidad de los compuestos de fórmula (I) de competir por los sitios de unión de otras proteínas de la familia Bcl-2 (por ejemplo, Bcl-2) usando un ensayo de unión de TR-FRET, mediante el reemplazo de GST-Bcl-xL por otra proteína marcada con GST, por ejemplo, GST-Bcl-2, que se preparó en el laboratorio.

En una forma de realización, los compuestos de fórmula (I) pueden inhibir la proteína de la familia Bcl-2 Bcl-xL, de manera selectiva con relación a otras proteínas de la familia Bcl-2, tales como Bcl-2. A modo de comparación, los datos (es decir, la $K_i$, expresada en nanomoles) que se obtuvieron cuando se determinó la capacidad de determinados compuestos de fórmula (I) (más particularmente los compuestos de los ejemplos 20, 43, 49, 82, 99, 107, 117, 130, 134, 148 159, 176 y 185, que se detallan en la tabla 3) con F-Bak por el sitio de unión de Bcl-2 en el ensayo de TR-FRET fueron 0,070, 0,023, 0,039, 0,033, 0,033, 0,056, 0,021, 0,076, 0,024, 0,075, 0,272, 0,177 y 0,014, respectivamente.

***Ensayo en células FL5.12***

La eficacia de los compuestos de fórmula (I) también puede determinarse en ensayos basados en la exterminación de células de tipos determinados, con una variedad de líneas de células y modelos de tumores en ratones. Por ejemplo, su actividad sobre la viabilidad de las células puede determinarse con un panel de líneas de células tumorigénicas o no tumorigénicas cultivadas, así como con poblaciones de células primarias de ratón o humanas. En un ejemplo de un conjunto de condiciones posibles, se cultivaron células de ratón FL5.12 que habían sido transfectadas con Bcl-xL bajo condiciones convencionales, en un medio RPMI con glutamina 2 mM, 1% de piruvato de sodio 100 mM, 2% de HEPES 1 M, 4 µl/l de β-mercaptoetanol, 1% de penicilina-estreptomicina, 10% de FBS y 10% del medio acondicionado WEHI-3B (para la IL-3). Para determinar la actividad de los

compuestos, las células fueron transferidas a un medio de privación con IL-3, que fue idéntico al medio de cultivo, excepto por la ausencia del FBS y del medio acondicionado WEHI-3B, durante 2 días. Luego se transfirieron las células a un medio de ensayo que comprendió 3% de FBS (que en particular, fue un medio RPMI con glutamina 2 mM, 1% de piruvato de sodio 100 mM, 2% de HEPES 1 M, 4 µl/l de β-mercaptoetanol, 1% de penicilina-estreptomicina y 3% de FBS). Se agregaron los compuestos en las diluciones en serie y se cultivaron las células durante 24 horas. La viabilidad de las células se determinó usando el ensayo CellTiter-Glo (de Promega Corp., Madison, WI), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las determinaciones individuales fueron el resultado de valores duplicados. Los resultados del análisis del efecto de compuestos representativos de los compuestos de acuerdo con la invención sobre la viabilidad de las células (es decir, la $EC_{50}$, expresada en nanomoles) se detallan en la tabla 2 a continuación.

Tabla 2. Datos in vitro

| Ej. | Ki de la unión a Bcl-xL, determinada por medio de una TR-FRET (nM) | $EC_{50}$ de la unión a Bcl-xL en las células FL5.12, con IL3 (nM) | Ej. | Ki de la unión a Bcl-xL, determinada por medio de una TR-FRET (nM) | $EC_{50}$ de la unión a Bcl-xL en las células FL5.12, con IL3 (nM) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 12 | 425 | 95 | 11 | 542 |
| 2 | 205 | n.d. | 96 | 12 | 620 |
| 3 | 258 | >1000 | 97 | 2 | <1 |
| 4 | 115 | n.d. | 98 | 2 | 421 |
| 5 | 19 | 408 | 99 | 0.9 | 60 |
| 6 | >1000 | n.d. | 100 | 3 | 66 |
| 7 | 312 | n.d. | 101 | 0.4 | <1 |
| 8 | 98 | n.d. | 102 | <0.1 | n.d. |
| 9 | 6 | 378 | 103 | 0.6 | >1000 |
| 10 | 68 | n.d. | 104 | 14 | >1000 |
| 11 | 180 | >1000 | 105 | 7 | >1000 |
| 12 | 8 | 51 | 106 | 0.1 | 234 |
| 13 | 12 | 498 | 107 | 0.2 | 10 |
| 14 | 12 | >1000 | 108 | 9 | >1000 |
| 15 | 35 | >1000 | 109 | 49 | >1000 |
| 16 | 159 | n.d. | 110 | 0.3 | 90 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 17 | 31 | >1000 | 111 | 21 | >1000 |
| 18 | 38 | 621 | 112 | 0.7 | 523 |
| 19 | 28 | 398 | 113 | 19 | >1000 |
| 20 | 2 | 13 | 114 | 0.2 | 220 |
| 21 | 183 | >1000 | 115 | 5 | 916 |
| 22 | 6 | 214 | 116 | <0.1 | 667 |
| 23 | 182 | >1000 | 117 | <0.1 | 131 |
| 24 | 64 | >1000 | 118 | 0.2 | 361 |
| 25 | 8 | 377 | 119 | <0.1 | 762 |
| 26 | 167 | >1000 | 120 | 0.4 | 859 |
| 27 | 315 | >1000 | 121 | 0.1 | 82 |
| 28 | 33 | >1000 | 122 | 117 | >1000 |
| 29 | 18 | >1000 | 123 | <0.1 | 16 |
| 30 | 2 | 298 | 124 | <0.1 | 57 |
| 31 | 18 | >1000 | 125 | 0.3 | 527 |
| 32 | 5 | 216 | 126 | 47 | >1000 |
| 33 | 169 | >1000 | 127 | 2 | >1000 |
| 34 | 23 | 907 | 128 | 7 | >1000 |
| 35 | 91 | n.d. | 129 | <0.1 | 18 |
| 36 | 8 | >1000 | 130 | <0.1 | 30 |
| 37 | 17 | 347 | 131 | <0.1 | 9 |
| 38 | 48 | >1000 | 132 | 3 | n.d. |
| 39 | 56 | >1000 | 133 | 0.9 | n.d. |
| 40 | 16 | 570 | 134 | <0.1 | 0.9 |
| 41 | 1 | 11 | 135 | 78 | >1000 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 42 | 2 | 233 | 136 | 1.4 | >1000 |
| 43 | 0.9 | 4 | 137 | 1.5 | 363 |
| 44 | 17 | >1000 | 138 | <0.1 | >1000 |
| 45 | 19 | >1000 | 139 | 0.4 | >1000 |
| 46 | 9 | >1000 | 140 | 2.3 | >1000 |
| 47 | 16 | 881 | 141 | 1 | 433 |
| 48 | 7 | >1000 | 142 | 0.5 | >1000 |
| 49 | 0.6 | 12 | 143 | <0.1 | 19 |
| 50 | 99 | >1000 | 144 | <0.1 | 213 |
| 51 | 122 | >1000 | 145 | <0.1 | 0.2 |
| 52 | 18 | 570 | 146 | <0.1 | 11 |
| 53 | 14 | 387 | 147 | <0.1 | 1 |
| 54 | 15 | 501 | 148 | <0.1 | 13 |
| 55 | 18 | 317 | 149 | 0.3 | 986 |
| 56 | 24 | 583 | 150 | 0.2 | 339 |
| 57 | 14 | 741 | 151 | <0.1 | 0.6 |
| 58 | 174 | >1000 | 152 | <0.1 | 1 |
| 59 | 424 | >1000 | 153 | 0.3 | 587 |
| 60 | 5 | 219 | 154 | <0.1 | 15 |
| 61 | 11 | 380 | 155 | <0.1 | 7 |
| 62 | 61 | >1000 | 156 | 0.2 | 15 |
| 63 | 2 | 27 | 157 | <0.1 | 0.3 |
| 64 | 61 | >1000 | 158 | <0.1 | 364 |
| 65 | 393 | >1000 | 159 | 0.2 | 31 |
| 66 | 3 | 60 | 160 | <0.1 | 14 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 67 | 7 | 106 | 161 | <0.1 | 7 |
| 68 | 279 | >1000 | 162 | <0.1 | 5 |
| 69 | 91 | >1000 | 163 | 0.4 | 211 |
| 70 | 5 | 58 | 164 | <0.1 | 308 |
| 71 | 18 | n.d. | 165 | <0.1 | 9 |
| 72 | 28 | >1000 | 166 | <0.1 | 30 |
| 73 | 0.9 | 8 | 167 | <0.1 | 81 |
| 74 | 6 | 335 | 168 | <0.1 | 14 |
| 75 | 28 | 919 | 169 | <0.1 | 10 |
| 76 | 29 | >1000 | 170 | <0.1 | 0.5 |
| 77 | 10 | 431 | 171 | <0.1 | 97 |
| 78 | 379 | >1000 | 172 | <0.1 | 1 |
| 79 | 0.5 | 19 | 173 | <0.1 | 0.1 |
| 80 | 4 | 253 | 174 | <0.1 | 210 |
| 81 | 0.6 | 37 | 175 | <0.1 | 33 |
| 82 | 0.5 | 8 | 176 | <0.1 | 10 |
| 83 | 0.5 | >1000 | 177 | <0.1 | 24 |
| 84 | 0.7 | 12 | 178 | <0.1 | 0.2 |
| 84 | 0.7 | 12 | 179 | <0.1 | 6 |
| 85 | 2 | <1 | 180 | <0.1 | <0.1 |
| 86 | 2 | 4 | 181 | <0.1 | 241 |
| 87 | 4 | 124 | 182 | 0.2 | 6 |
| 88 | 3 | 229 | 183 | 0.7 | 507 |
| 89 | 0.5 | 23 | 184 | <0.1 | 2 |
| 90 | 1 | n.d. | 185 | <0.1 | n.d. |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 91 | 0.9 | 30 | 186 | <0.1 | n.d. |
| 92 | 2 | 56 | 187 | 0.4 | 318 |
| 93 | 16 | 295 | 188 | 0.5 | 546 |
| 94 | 5 | 253 | | | |

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

***Ensayo en células Molt-4***

Se sembraron células de leucemia linfoblástica humana aguda Molt-4 (de la ATCC, Manassas, VA), a razón de 50000 células por cavidad, en placas de cultivo de tejido de 96 cavidades, con un volumen total de 100 µl de un medio de cultivo de tejido que comprendió 10% de suero humano (de Invitrogen, Carlsbad, CA), y se aplicó un tratamiento con una dilución en serie al tercio de los compuestos de interés, en una concentración de entre 5 µM y 0,020 µl. Cada concentración fue analizada por duplicado, en al menos 3 ocasiones diferentes. La cantidad de células viables 48 horas después de aplicar el tratamiento con los compuestos se determinó sobre la base de un análisis de la proliferación de las células sin radiación MTS CellTiter 96®, de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (Promega Corp., Madison, WI). Los resultados del efecto de determinados compuestos de fórmula (I), es decir, los compuestos de los ejemplos 81, 82, 84, 87, 124, 130, 134, 145, 151, 152, 166, 179, y 186 que se detallan en la tabla 2, sobre la viabilidad de las células Molt-4 (es decir, la $EC_{50}$, expresada en nanomoles) fueron 0,33, 0,135, 0,501, 1,2, 2,7, 0,532, 0,029, 0,081, 0,014, 0,006, 0,586, 0,493, y 0,006, respectivamente.

*Farmacocinética con una sola dosis*

La farmacocinética con una sola dosis de determinados compuestos se evaluó en ratas Sprague-Dawley (de Charles River), después de aplicar una dosis oral de 5 mg/kg (n = 3, en DMSO al 10% en PEG-400) por medio de una administración forzada, o bien después de aplicar una dosis en bolo IV de 5 mg/kg (n = 3, en DMSO al 10% en PEG-400). El compuesto y la referencia interna se separaron y se purificaron en una columna Keystone Betasil CN, de 50 mm x 3 mm, con una longitud de 5 µm, con una fase móvil que comprendió acetonitrilo y 0,1% de ácido trifluoroacético (en una proporción en volumen de 50:50), con una velocidad de flujo de 0,7 ml/minuto. El análisis se llevó a cabo en un analizador de masa biomolecular Sciex API3000, con una interfase de nebulización caliente. Las áreas de los picos del compuesto y de las referencias internas se determinaron usando el software Sciex MacQuan. La concentración de droga en plasma de cada muestra se calculó por análisis de regresión lineal por cuadrados mínimos (no ponderado) de la relación de áreas pico (parental/estándar interno) de los estándares con plasma versus concentración. Los datos de la concentración en el plasma fueron sometidos a un ajuste basado en una curva multiexponencial usando el software WinNonlin.3. El área bajo la curva de la concentración en el plasma en función del tiempo se calculó aplicando una regla trapezoidal lineal sobre el perfil de la concentración en el plasma en función del tiempo.

En la farmacología, la biodisponibilidad (BA) es una subcategoría de la absorción, y se la emplea para describir la fracción de la dosis administrada de la droga inalterada que alcanza la circulación sistémica, por lo que es una de las propiedades farmacocinéticas más importantes de las drogas. Por definición, cuando una medicación se administra por vía intravenosa, se dice que su

biodisponibilidad es de 100 % (Griffin, J. P., The Textbook of Pharmaceutical Medicine (6ª edición), Nueva Jersey, BMJ Books). En contraste, cuando una medicación se administra a través de otras vías (por ejemplo, por vía oral), su biodisponibilidad generalmente se reduce (debido a una absorción incompleta y al metabolismo asociado al primer pasaje), y adicionalmente puede variar entre los pacientes. La biodisponibilidad es una herramienta esencial en la farmacocinética, ya que es un parámetro que debe utilizarse para calcular las dosis que se administran por vías diferentes de la intravenosa. Un método para calcular la biodisponibilidad de una droga o de un agente consiste en dividir su concentración en el plasma después de una dosis oral por su concentración después de una dosis intravenosa. La biodisponibilidad oral (que se denomina % de F) que presentaron determinados compuestos representativos en ratas Sprague-Dawley se detalla en la tabla 3 más adelante.

En el contexto del descubrimiento de drogas nuevas, generalmente se acepta que la "regla 5" de Lipinski sirve para predecir que una droga presentará una absorción o una permeabilidad oral baja cuando se cumplan una o más de las siguientes condiciones: i) la presencia de más de 5 donantes de enlaces de hidrógeno, ii) un peso molecular mayor que 500, iii) la presencia de más de 10 aceptores de enlaces de hidrógeno (expresados como la suma de los átomos de nitrógeno y de oxígeno) o iv) un valor calculado de log P (cLogP) superior a 5 (Lipinski et al., Adv. Drug Del. Rev. 2001, 3-26). En efecto, una combinación de un peso molecular elevado (>500) y un valor de cLogP elevado (>5) es característica de las drogas que presentan una absorción o una permeabilidad baja, por lo que es de utilidad para predecir esta propiedad. Los compuestos descritos en la presente generalmente superan los rangos recomendados para el peso molecular (>500) y para el valor de cLogP (>5), según se ilustra en la Tabla 3. Por consiguiente, resulta notable que los Ejemplos descritos en la presente presenten una biodisponibilidad oral aceptable en ratas (definida sobre la base de un % de F >10; véase Martin, *J. Med. Chem.* 2005, *48*, 3164), según se ilustra en la tabla 3.

Tabla 3. Datos PK de las dosis p.o. en ratas

| EJEMPLO # | Peso molecular | cLogP | F (%), dosis |
|---|---|---|---|
| 5 | 600.7 | 6.6 | 19, 5 mpk |
| 12 | 614.7 | 6.7 | 29, 5 mpk |
| 19 | 600.7 | 6.5 | 22, 5 mpk |
| 20 | 600.7 | 6.5 | 17, 5 mpk |
| 22 | 656.8 | 6.1 | 27, 5 mpk |
| 23 | 572.6 | 6.5 | 20, 5 mpk |
| 25 | 621.1 | 7.0 | 24, 5 mpk |
| 37 | 612.7 | 6.7 | 29, 5 mpk |
| 63 | 592.7 | 6.8 | 20, 5 mpk |
| 70 | 632.8 | 7.8 | 21, 5 mpk |
| 73 | 642.7 | 6.8 | 19, 5 mpk |
| 74 | 660.7 | 7.3 | 23, 5 mpk |
| 82 | 620.8 | 7.9 | 45, 5 mpk |
| 88 | 650.8 | 7.0 | 23, 5 mpk |
| 89 | 674.8 | 6.3 | 13, 5 mpk |
| 90 | 664.8 | 7.2 | 44, 5 mpk |
| 91 | 616.7 | 7.2 | 16, 5 mpk |
| 93 | 644.7 | 6.4 | 33, 5 mpk |
| 97 | 678.8 | 7.7 | 33, 5 mpk |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 99 | 714.8 | 6.7 | 19, 5 mpk |
| 101 | 680.8 | 6.7 | 40, 5 mpk |
| 103 | 598.7 | 8.4 | 39, 5 mpk |
| 106 | 596.7 | 8.4 | 24, 5 mpk |
| 107 | 616.8 | 9.6 | 14, 5 mpk |
| 110 | 612.7 | 8.6 | 36, 5 mpk |
| 114 | 618.7 | 8.6 | 38, 5 mpk |
| 119 | 622.7 | 8.4 | 54, 5 mpk |
| 122 | 587.7 | 5.8 | 40, 5 mpk |
| 129 | 624.7 | 7.0 | 17, 5 mpk |
| 130 | 630.6 | 7.8 | 32, 5 mpk |
| 131 | 713.9 | 6.0 | 11, 5 mpk |
| 134 | 678.9 | 8.0 | 50, 5 mpk |
| 146 | 692.9 | 8.4 | 16, 5 mpk |
| 147 | 692.9 | 8.5 | 37, 5 mpk |
| 148 | 756.0 | 7.0 | 18, 5 mpk |
| 151 | 694.9 | 7.5 | 30, 1 mpk |
| 154 | 608.72 | 5.7 | 22, 1 mpk |
| 156 | 625.8 | 8.8 | 39, 1 mpk |
| 157 | 664.8 | 8.1 | 30, 1 mpk |

Sobre la base de los datos que se proveen en la tabla 2 y los datos que se citaron para las células Molt-4, puede demostrarse que los compuestos de la invención son útiles para inhibir la función de las proteínas antiapoptóticas Bcl-xL en las células. La capacidad de los compuestos de exterminar las células FL5.12 en las que se sobreexpresan las proteínas Bcl-xL y las líneas de células tumorales humanas que dependen de las proteínas Bcl-xL, como es el caso de las células Molt-4, es una medida directa de la capacidad de los compuestos de inhibir la función de las proteínas antiapoptóticas Bcl-xL. Los compuestos de acuerdo con la invención son muy eficaces para exterminar las células FL5.12 en las que se sobreexpresan las proteínas Bcl-xL y las líneas de células tumorales humanas que dependen de las proteínas Bcl-xL, tales como las células Molt-4, lo que se ve reflejado en los valores bajos que se obtuvieron para la $EC_{50}$. Además, en la tabla 3 puede observarse que los compuestos de acuerdo con la invención presentaron una biodisponibilidad oral aceptable en los estudios preclínicos que se llevaron a cabo en roedores, por lo que podrían resultar útiles como agentes terapéuticos orales en una situación clínica.

La sobreexpresión de las proteínas Bcl-xL está correlacionada con la resistencia a la quimioterapia, con el resultado clínico, con el progreso de las enfermedades, con el pronóstico en general o con una combinación de éstos, tanto en diversos cánceres como en diversos trastornos del sistema inmune. Los cánceres incluyen, sin limitaciones, los cánceres hematológicos y los tumores sólidos, tales como el neuroma acústico, la leucemia aguda, la leucemia linfoblástica aguda, la leucemia mielógena aguda (que puede ser monocítica, mieloblástica, mielomonocítica o promielocítica, o bien puede ser un adenocarcinoma, un angiosarcoma o un astrocitoma), la leucemia aguda asociada a las células T, el carcinoma de las células basales, el carcinoma de los conductos biliares, el cáncer de vejiga, el cáncer de cerebro, el cáncer de mama (lo que abarca el cáncer de mama positivo para los receptores de estrógenos), el carcinoma broncogénico, el linfoma de Burkitt, el cáncer cervical, el condrosarcoma, el cordoma, el coriocarcinoma, la leucemia crónica, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, la leucemia mielógena crónica, el

cáncer de colon, el cáncer colorrectal, el craniofaringioma, el cistadenocarcinoma, los cambios disproliferativos (las displasias y las metaplasias), el carcinoma embrionario, el cáncer de endometrio, el endoteliosarcoma, el ependmoma, el carcinoma epitelial, la eritroleucemia, el cáncer de esófago, el cáncer de mama positivo para los receptores de estrógenos, la trombocitemia esencial, los tumores de Ewing, el fibrosarcoma, el carcinoma gástrico, el cáncer de las células germinales de los testículos, la enfermedad trofoblástica gestacional, el glioblastoma, el cáncer de cabeza y cuello, la enfermedad de la cadena pesada, el hemangioblastoma, el hepatoma, el cáncer hepatocelular, el cáncer de próstata insensible a las hormonas, el leiomiosarcoma, el liposarcoma, el cáncer de pulmón (lo que abarca el cáncer de las células pulmonares pequeñas y el cáncer de las células pulmonares no pequeñas), el lingangioendotelio-sarcoma, el linfangiosarcoma, la leucemia linfoblástica, el linfoma (lo que abarca el linfoma difuso asociado a las células B grandes, el linfoma folicular, el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin), las formaciones malignas y los trastornos hiperproliferativos que afectan a la vejiga, a las mamas, al colon, a los pulmones, a los ovarios, al páncreas, a la próstata, a la piel o al útero, las formaciones malignas que se originan en las células T o en las células B, la leucemia, el carcinoma medular, el meduloblastoma, el melanoma, el meningioma, el mesotelioma, el mieloma múltiple, la leucemia mielógena, el mieloma, el mixosarcoma, el neuroblastoma, el oligodendroglioma, el cáncer oral, el sarcoma osteogénico, el cáncer de ovario, el cáncer de páncreas, los adenocarcinomas papilares, el carcinoma papilar, el linfoma periférico asociado a las células T, el pinealoma, la policitemia verdadera, el cáncer de próstata (lo que abarca el cáncer de próstata insensible a las hormonas (refractario)), el cáncer de recto, el carcinoma de las células renal, el retinoblastoma, el rabdomiosarcoma, el sarcoma, el carcinoma de las glándulas sebáceas, el seminoma, el cáncer de piel, el carcinoma de las células pulmonares pequeñas, los tumores sólidos (los carcinomas y los sarcomas), el cáncer de estómago, el carcinoma de las células escamosas, el sinovioma, el carcinoma de las glándulas sudoríparas, el cáncer de testículo (lo que abarca el cáncer de las células germinales de los testículos), el cáncer de tiroides, la macroglobulinemia de Waldenström, los tumores en los testículos, el cáncer de útero, los tumores de Wilms y semejantes.

También se espera que los compuestos de fórmula (I) puedan inhibir el crecimiento de células que expresan proteínas Bcl-xL derivadas de un cáncer o neoplasma pediátricos que incluye rabdomiosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielogénica aguda pediátrica, rabdomiosarcoma alveolar pediátrico, ependinoma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico de células grandes pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor atípico teratoide/rabdoide del sistema nervioso central pediátrico, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitts pediátrico, cánceres pediátricos de la familia de Ewing de tumores tales como tumores primitivos neuroectodermal, tumor anaplásico difuso de Wilms pediátrico, tumor de Wilms de histología favorable pediátrico, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis pediátrica derivada de neuroblastoma, cánceres pediátricos de células pre-B (tales como leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rabdoide pediátrico, rabdomiosarcoma pediátrico, y cánceres pediátricos de células T tales como linfoma y cáncer de piel y similares.

Tales trastornos autoinmunes incluyen enfermedad del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome linfoproliferativo autoinmune, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias, trombocitopenia y enfermedad inmune aguda o crónica asociada con trasplantae de órganos, enfermedad de Addison, enfermedades alérgicas, alopecía, alopecia areata, enfermedad

ateromatosa/arteriosclerosis, aterosclerosis, artritis (que incluye osteoartritis, artritis crónica juvenil, artritis séptica, artritis de Lyme, artritis psoriásica y artritis reactiva), enfermedad ampollosa autoinmune, abetalipoproteinemia, enfermedades relacionadas con la inmunodeficiencia adquirida, enfermedad inmune aguda asociada con trasplantae de órganos, acrocianosis adquirida, procesos parasitarios o infecciosos agudos y crónicos, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda, fiebre reumática aguda, mielitis transversal aguda, adenocarcinomas, latidos ectópicos atriales, síndrome de angustia respiratoria (aguda) en adultos, complejo de demencia por SIDA, cirrosis por alcoholismo, lesión hepática inducida por alcohol, hepatitis inducida por alcohol, conjuntivitis alérgica, dermatitis de contacto alérgica, rinitis alérgica, alergia y asma, rechazo de aloinjerto, deficiencia de alfa-l-antitripsina, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, angina de pecho, espondilitis anquilosante asociada a enfermedad pulmonar, degeneración celular del cuerno anterior, citotoxicidad mediada por anticuerpos, síndrome antifosfolípido, reacciones de hipersensibilidad anti-receptor, aneurismas aórtica y periférica, disección aórtica, hipertensión arterial, arteriosclerosis, fístula arteriovenosa, artropatía, astenia, asma, ataxia, alergia atópica, fibrilación auricular (sostenida o paroxismal), aleteo auricular, bloqueo aurículoventricular, hipotiroidismo autoinmune atrófico, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, hepatitis autoinmune de tipo-1 (hepatitis autoinmune clásica o lupoide), hipoglucemia mediada por procesos autoinmunes, neutropenia autoinmune, trombocitopenia autoinmune, enfermedad de tiroides autoinmune, linfoma de células B, rechazo de injerto de hueso, rechazo en trasplantae de médula ósea (BMT), bronquiolitis obliterante, bloqueo completo de ramas, quemaduras, caquexia, arritmias cardíacas, síndrome de "*stun*" cardíaco, tumores cardíacos, cardiomiopatía, respuesta inflamatoria al bypass cardiopulmonar, rechazo al trasplantae de cartílago, degeneraciones corticales cerebelosas, trastornos cerebelosos, taquicardia auricular caótica o multifocal, trastornos asociados a la quimioterapia, clamidia, colestasis, alcoholismo crónico, hepatitis activa crónica, síndrome de fatiga crónica, enfermedad inmune crónica asociada con trasplantae de órganos, neumonía eosinofílica crónica, patologías inflamatorias crónicas, candidiasis mucocutánea crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), intoxicación crónica con salicilato, inmunodeficiencia colorrectal variada común (hipogammaglobulinemia común variable), conjuntivitis, enfermedad de tejido conectivo asociada con enfermedad pulmonar intersticial, dermatitis de contacto, anemia hemolítica positiva para la prueba de Coombs, cor pulmonale, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hepatitis autoinmune criptogénica, alveolitis fibrosante criptogénica, sepsis con cultivos negativos, fibrosis quística, trastornos asociados a las terapias con citoquinas, enfermedad de Crohn, demencia pugilística, enfermedades desmielizantes, fiebre hemorrágica por dengue, dermatitis, dermatitis esclerodermia, condiciones dermatológicas, enfermedad pulmonar asociada a dermatomiositis/polimiositis, diabetes, enfermedad arteriosclerótica diabética, diabetes mellitus, enfermedad con cuerpos de Lewy difusos, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía congestiva dilatada, lupus eritematoso discoide, trastornos de los ganglios basales, coagulación intravascular diseminada, síndrome de Down en edad intermedia, enfermedad pulmonar intersticial inducida por drogas, hepatitis inducida por drogas, trastornos del movimiento inducidos por drogas que bloquean los receptores de dopamina del SNC, sensibilidad a drogas, eccema, encefalomielitis, endocarditis, endocrinopatía, sinovitis enteropática, epiglotitis, infección por virus de Epstein-Barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y cerebelosos, linfohistiocitosis hematofagocítica familiar, rechazo de implantae de timo fetal, ataxia de Friedreich, trastornos funcionales de las arterias periféricas, infertilidad femenina, fibrosis, enfermedad fibrótica

pulmonar, sepsis fúngica, gangrena gaseosa, úlcera gástrica, arteritis de células gigantes, nefritis glomerular, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, hipotiroidismo autoinmune bocioso (enfermedad de Hashimoto), artritis gotosa, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, enfermedad de injerto contra huésped, sepsis por Gram negativas, sepsis por Gram positivas, granulomas debidos a organismos intracelulares, infección por estreptococos del grupo B (GBS), enfermedad de Grave, enfermedad pulmonar asociada con hemosiderosis, leucemia de células pilosas, enfermedad de Hallerrorden-Spatz, tiroiditis de Hashimoto, fiebre del heno, rechazo de trasplantae cardíaco, hemacromatosis, malignidades hematopoyéticas (leucemia y linfoma), anemia hemolítica, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombolítica, hemorragia, púrpura de Henoch-Schoenlein, Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, infección con VIH /neuropatía por VIH, enfermedad de Hodgkin, hipoparatiroidismo, corea de Huntington, trastornos de movimiento hiperquinético, reacciones de hipersensibilidad, neumonitis por hipersensibilidad, hipertiroidismo, trastornos de movimiento hipoquinético, evaluación del eje hipotalámico-pituitaria-adrenal, enfermedad de Addison idiopática, leucopenia idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, trombocitopenia idiopática, enfermedad hepática idiosincrática, atrofia muscular espinal infantil, enfermedades infecciosas, inflamación de la aorta, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes mellitus dependiente de insulina, pneumonitis intersticial, iridociclitis/uveitis/neuritis óptica, lesión por isquemia-reperfusión, ataque isquémico, anemia perniciosa juvenil, artritis reumatoide juvenil, atrofia muscular espinal juvenil, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Kawasaki, rechazo en trasplantae de riñón, legionella, leishmaniasis, lepra, lesiones del sistema corticoespinal, enfermedad de IgA lineal, lipidema, rechazo en trasplantae de hígado, enfermedad de Lyme, linfederma, enfermedad pulmonar infiltrativa linfocítica, malaria, infertilidad masculina idiopática o NOS, histiocitosis maligna, maligna melanoma, meningitis, meningococcemia, vasculitis microscópica de los riñones, dolor de cabeza de tipo migraña, trastorno mitocondrial multi-sistema, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad pulmonar asociada con la enfermedad mixta del tejido conectivo, gammapatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneraciones de múltiples sistemas (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager y Machado-Joseph), encefalitis miálgica/enfermedad del Royal Free Hospital, miastenia gravis, vasculitis microscópica de los riñones, *Mycobacterium avium* intracelular, tuberculosis por *Mycobacterium*, síndrome mielodiplástico, infarto de miocardio, trastornos isquémicos de miocardio, carcinoma nasofaríngeo, enfermedad pulmonar neonatal crónica, nefritis, nefrosis, síndrome nefrótico, enfermedades neurodegenerativas, atrofias musculares neurogénicas I, fiebre neutropénica, esteatohepatitis no alcohólica, oclusión de la aorta abdominal y su ramificaciones, trastornos arteriales oclusivos, rechazo en trasplantae de órganos, orquitis/epididimitis, orquitis/procedimientos de reversión de la vasectomía, organomegalia, osteoartrosis, osteoporosis, falla ovárica, rechazo en trasplantae de páncreas, enfermedades parasitarias, rechazo en trasplantae de paratiroides, enfermedad de Parkinson, enfermedad inflamatoria pélvica, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, penfigoide, rinitis perenne, enfermedad del pericardio, enfermedad aterloesclerótica periférica, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, uveitis facogénica, neumonía por *Pneumocystis carinii*, neumonía, síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal, y síndrome de cambios en la piel), síndrome posterior a perfusión, síndrome post-bomba, síndrome de cardiotomía post-MI, enfermedad pulmonar intersticial postinfecciosa, falla ovárica prematura, cirrosis biliar primaria, hepatitis esclerosante primaria, mixoedema primario, hipertensión pulmonar primaria, colangitis esclerosante primaria, vasculitis primaria, parálisis

supranuclear progresiva, psoriasis, psoriasis de tipo 1, psoriasis de tipo 2, artropatía psoriásica, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conectivo, manifestación pulmonar de la poliarteritis nodosa, enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria, fibrosis por radiación, terapia con radiación, fenómeno y enfermedad de Raynaud, enfermedad de Refsum, taquicardia regular de QRS estrecho, enfermedad de Reiter, piouréter, hipertensión renovascular, lesión por reperfusión, cardiomiopatía restrictiva, enfermedad pulmonar intersticial asociada con artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, esclerodermia, corea senil, demencia senil del tipo con cuerpos de Lewy, síndrome séptico, choque séptico, artropatías seronegativas, choque, anemia de células falciformes, enfermedad pulmonar asociada con enfermedad de Sjögren, síndrome de Sjögren, rechazo de aloinjerto de piel, síndrome de cambios en la piel, rechazo en trasplantae de intestino delgado, autoinmunidad de la esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), ataxia espinal, degeneraciones espinocerebelosas, espondiloartropatía, deficiencia poliglandular de tipo I esporádica, deficiencia poliglandular de tipo II, enfermedad de Still, miositis por estreptococos, apoplejía, lesiones estructurales d cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, oftalmia simpática, síncope, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxis sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico, lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar asociada con lupus eritematoso sistémico, nefritis por Lupus; esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada con esclerosis sistémica, células T o FAB ALL, enfermedad de Takayasu/arteritis, telangiectasia, enfermedades mediada por ayudantes de tipo Th2 y de tipo Th1, tromboangitis obliterante, trombocitopenia, tiroiditis, toxicidad, síndrome de shock tóxico, trasplantaes, trauma/hemorragia, hepatitis autoinmune de tipo 2 (hepatitis positiva para anticuerpos anti-LKM), resistencia a la insulina de tipo B con acantosis nigricans, reacciones de hipersensibilidad de tipo III, hipersensibilidad de tipo IV, artropatía colítica ulcerativa, colitis ulcerosa, angina inestable, uremia, urosepsis, urticaria, uveitis, enfermedades cardíacas valvulares, venas varicosas, vasculitis, enfermedad pulmonar vasculítica difusa, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, vitiligo, enfermedad hepática aguda, infecciones virales y fúngicas, encefalitis vital/meningitis aséptica, síndrome hemafagocítico asociado a condición vital, granulomatosis de Wegener, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xenoinjerto de cualquier órgano o tejido, artropatía asociada con Yersinia y Salmonella y semejantes.

*Esquemas y experimentos*

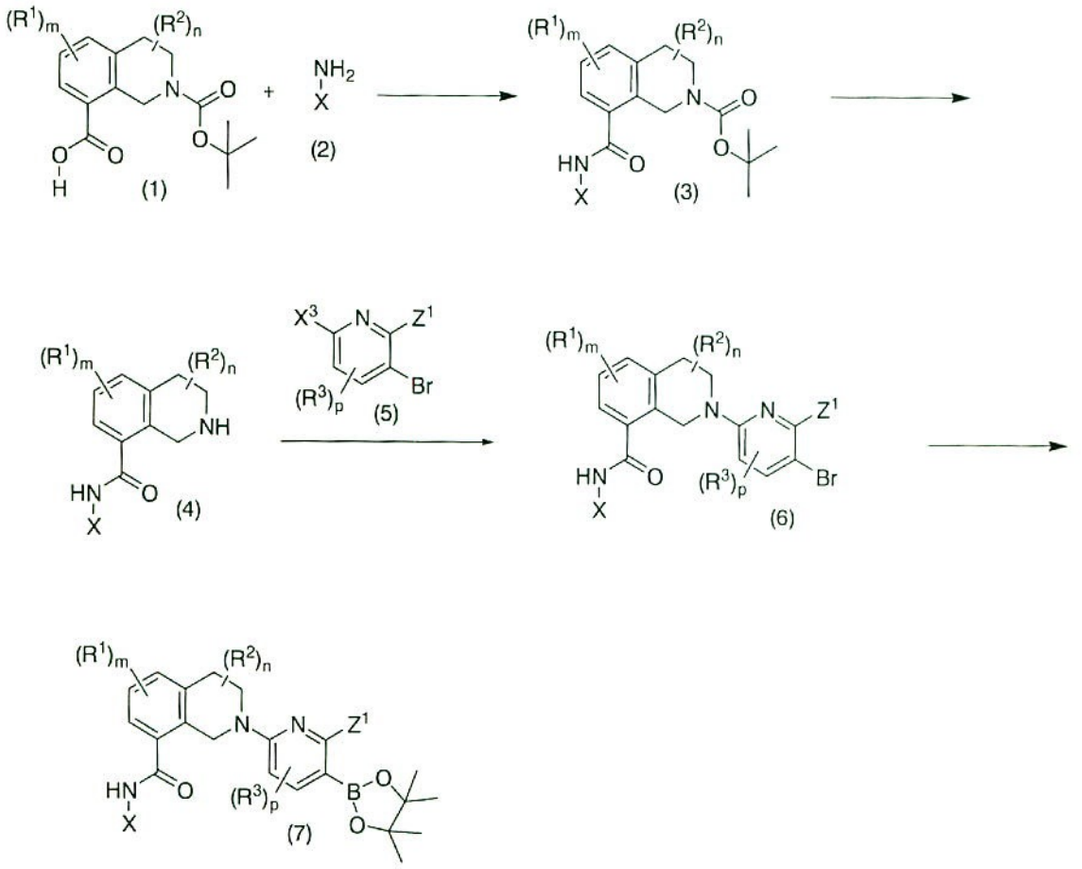
Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados. ADDP representa 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina; AD-mix-β representa una mezcla de $(DHQD)_2PHAL$, $K_3Fe(CN)_6$, $K_2CO_3$ y $K_2SO_4$; 9-BBN representa 9-borabiciclo(3.3.1)nonano; Boc representa ter-butoxicarbonilo; $(DHQD)_2PHAL$ representa éter dietílico de 1,4-ftalazinadiil hidroquinidina; DBU representa 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno; DIBAL representa hidruro de diisobutilaluminio; DIEA representa diisopropiletilamina; DMAP representa N,N-dimetilaminopiridina; DMF representa N,N-dimetilformamida; dmpe representa 1,2-bis(dimetilfosfino)etano; DMSO representa dimetilsulfóxido; dppb representa 1,4-bis(difenilfosfino)-butano; dppe representa 1,2-bis(difenilfosfino)etano; dppf representa 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; dppm representa 1,1-bis(difenilfosfino)metano; EDAC·HCl representa clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Fmoc representa fluorenilmetoxicarbonilo; HATU representa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N'N'N'-tetrametiluronio; HMPA representa hexametilfosforamida; IPA representa alcohol isopropílico; $MP\text{-}BH_3$ representa cianoborohidruro de metilpoliestireno y

trietilamonio macroporoso; TEA representa trietilamina; TFA representa ácido trifluoroacético; THF representa tetrahidrofurano; NCS representa N-clorosuccinimida; NMM representa N-metilmorfolina; NMP representa N-metilpirrolidina; $PPh_3$ representa trifenilfosfina.

Los siguientes esquemas se ofrecen para proveer lo que se considera la descripción más útil y fácilmente comprensible de los procedimientos y aspectos conceptuales de esta invención. Los compuestos de esta invención se pueden obtener mediante procesos de síntesis química, de los cuales se ofrecen ejemplos en la presente. Se comprenderá que es posible variar el orden de los pasos en los procesos, que los reactivos, solventes y condiciones de reacción se pueden sustituir por los que se mencionan específicamente y que los grupos vulnerables se pueden proteger y desproteger, según necesidad.

*Esquemas*

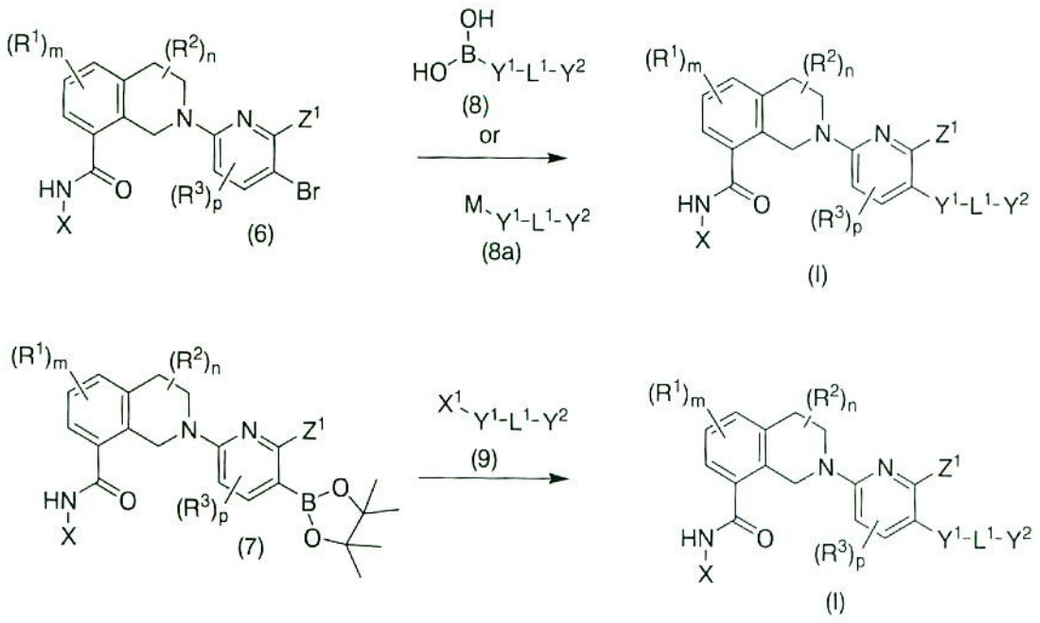
Esquema 1




Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de la fórmula (1), donde $R^1$, $R^2$, n, y m son como se describe en la presente, pueden hacerse reaccionar con compuestos de la fórmula (2) donde X es como se describe en la presente, en presencia de un agente activante de carboxilo como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, y un catalizador como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, 4-dimetilaminopiridina, para dar compuestos de la fórmula (3). La reacción típicamente se lleva a cabo a temperatura ambiente en un solvente como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, diclorometano. Los compuestos de la fórmula (4) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula (3) con un ácido como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, ácido clorhídrico en un solvente como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, 1,4-dioxano. Los compuestos de la fórmula (4) pueden hacerse reaccionar con compuestos de la fórmula (5), donde $Z^1$, $R^3$ y p son como se describe en la presente y $X^3$ es cloro o fluoro, en presencia de una base como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, carbonato de cesio, para

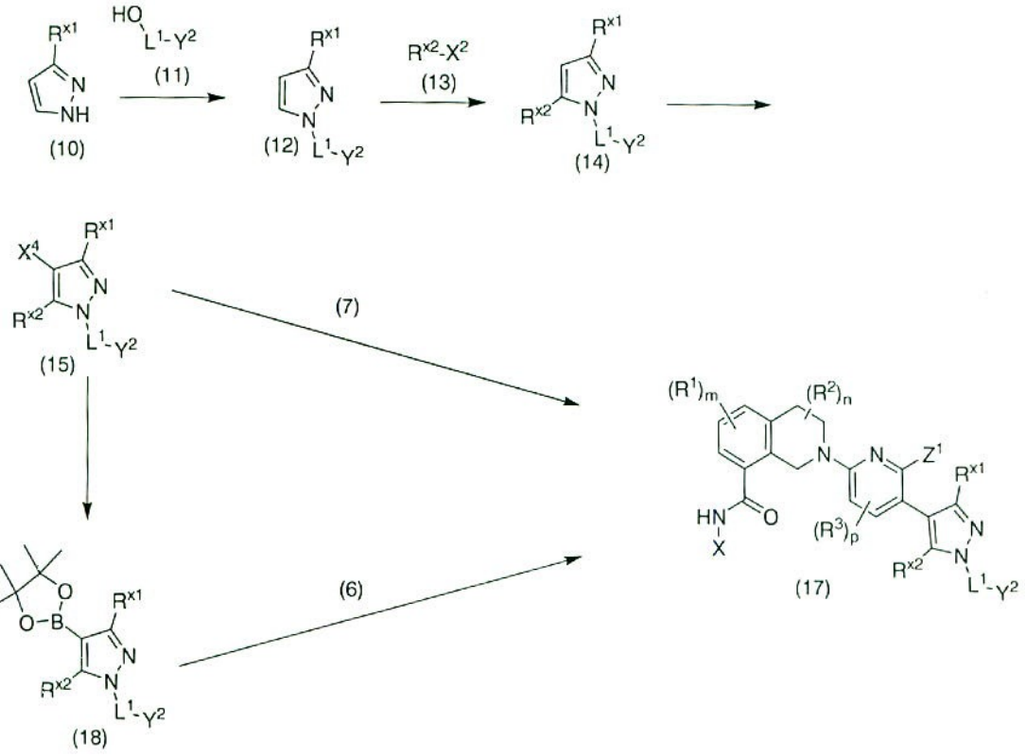
dar compuestos de la fórmula (6). La reacción típicamente se lleva a cabo a una temperatura elevada en un solvente como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, N,N-dimetilacetamida. Los compuestos de la fórmula (7) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula (6) con 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en tetrahidrofurano, en presencia de una base como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, trietilamina, y un catalizador como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) diclorometano. La reacción típicamente se lleva a cabo a temperatura elevada y con la adición de un solvente como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, acetonitrilo. Además, la reacción puede llevarse a cabo en un reactor de microondas.

Esquema 2




Después de la preparación descrita en el Esquema 1, los compuestos de la fórmula (6) pueden hacerse reaccionar con un ácido borónico (o el equivalente boronato) de la fórmula (8) o un compuesto halogenuro de organoestaño u organozinc de la fórmula (8a) donde $Y^1$, $L^1$, y $Y^2$ son como se describe en la presente, y M es tributilestaño o un haluro de zinc, bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki, Stille, o Negishi conocidas por los especialistas en la materia y disponibles en la bibliografía para dar compuestos de la fórmula (I). De manera alternativa, los compuestos de la fórmula (7), que pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula (6) como se describe en el Esquema 1, pueden hacerse reaccionar con compuestos de la fórmula (9) donde $X^1$ es un triflato o haluro, y $Y^1$, $L^1$, y $Y^2$ son como se describe en la presente, bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por los especialistas en la materia y disponibles en la bibliografía para dar compuestos de la fórmula (I).

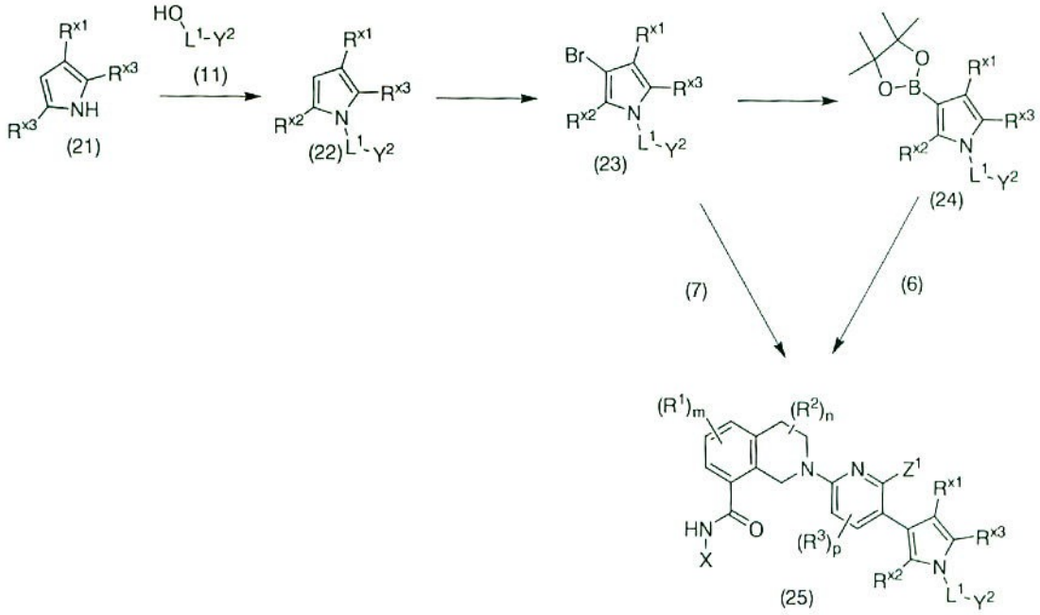
Esquema 3




Como se muestra en el Esquema 3, los pirazoles de la fórmula (10), donde $R^{x1}$ es hidrógeno o un sustituyente sobre $Y^1$ como se describe en la presente, pueden hacerse reaccionar con alcoholes de la fórmula (11), donde $L^1$ y $Y^2$ son como se describe en la presente, y cianometilentributilfosforano, para dar compuestos de la fórmula (12). La reacción típicamente se lleva a cabo a temperatura ambiente en un solvente como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, tolueno. Los compuestos de la fórmula (14) pueden prepararse agregando compuestos de la fórmula (13) donde $R^{x2}$ es un sustituyente apropiado como se describe en la presente para los sustituyentes de $Y^1$, y $X^2$ es un haluro, a una solución fría de compuestos de la fórmula (12) tratada con n-butillitio en hexanos. La reacción típicamente se lleva a cabo en un solvente como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, tetrahidrofurano. Los compuestos de la fórmula (14) pueden tratarse con N-bromosuccinimida o N-iodosuccinimida para dar compuestos de la fórmula (15), donde $X^4$ es bromo o iodo. La reacción típicamente se lleva a cabo en un solvente como por ejemplo N,N-dimetilformamida. Los compuestos de la fórmula (15) pueden hacerse reaccionar con compuestos de la fórmula (7) bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por los especialistas en la materia y disponibles en la bibliografía para dar compuestos de la fórmula (17), que son representativos de los compuestos de la fórmula (I). De manera alternativa, los compuestos de la fórmula (15) pueden hacerse reaccionar con borato de triisopropilo, en presencia de n-butillitio en hexanos, seguido por pinacol para dar compuestos de la fórmula (18). Las adiciones típicamente se llevan a cabo a baja temperatura en un solvente como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, tetrahidrofurano, tolueno, o mezclas de los mismos. De manera alternativa, los compuestos de la fórmula (15) pueden tratarse con 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en presencia de un sistema catalizador de paladio como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio y SPhos en un solvente como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, 1,4-dioxano para dar compuestos de la fórmula 18. La reacción típicamente se lleva a cabo a temperatura elevada. Los compuestos de la fórmula (18) pueden hacerse reaccionar con compuestos de la fórmula (6) bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por los especialistas en la materia y disponibles en

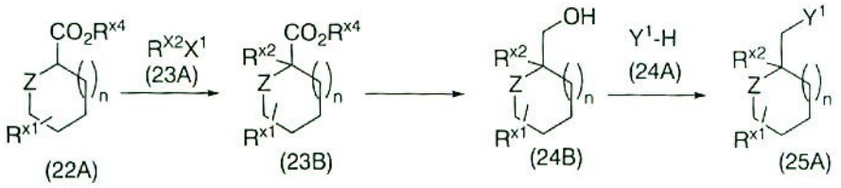
la bibliografía para dar compuestos de la fórmula (17), que son representativos de los compuestos de la fórmula (I).

Esquema 4



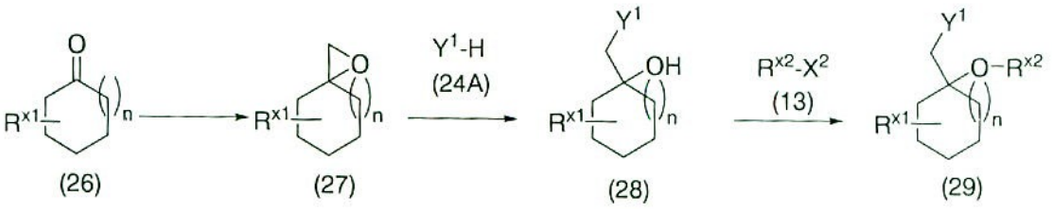

Los pirroles de la fórmula (21) donde $R^{x1}$, $R^{x2}$, y $R^{x3}$ son hidrógeno o son como se describe en la presente para los sustituyentes de $Y^1$, pueden hacerse reaccionar con alcoholes de la fórmula (11), donde $Y^2$ y $L^1$ son como se describe en la presente, y cianometilentributilfosforano, para dar compuestos de la fórmula (22). La reacción típicamente se lleva a cabo a temperatura ambiente en un solvente como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, tolueno. Los compuestos de la fórmula (22) pueden tratarse con N-bromosuccinimida para dar compuestos de la fórmula (23). La reacción típicamente se lleva a cabo en un solvente como por ejemplo N,N-dimetilformamida. Los compuestos de la fórmula (23) pueden hacerse reaccionar con borato de triisopropilo, en presencia de n-butillitio en hexanos, seguido por pinacol para dar compuestos de la fórmula (24). Las adiciones típicamente se llevan a cabo a baja temperatura en un solvente como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, tetrahidrofurano, tolueno, o mezclas de los mismos. De manera alternativa, los compuestos de la fórmula (23) pueden tratarse con 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en presencia de un sistema catalizador de paladio como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio y SPhos en un solvente como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, 1,4-dioxano para dar compuestos de la fórmula (24). La reacción típicamente se lleva a cabo a una temperatura elevada. Los compuestos de la fórmula (24) pueden hacerse reaccionar con compuestos de la fórmula (6) bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por los especialistas en la materia y disponibles en la bibliografía para dar compuestos de la fórmula (25), que son representativos de los compuestos de la fórmula (I). De manera alternativa, los compuestos de la fórmula (23) pueden hacerse reaccionar con compuestos de la fórmula (7) bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por los especialistas en la materia y disponibles en la bibliografía para dar compuestos de la fórmula (25), que son representativos de los compuestos de la fórmula (I).

Esquema 5




Los compuestos de la fórmula (22A), donde Z es O, un N sustituido o no sustituido, o un C sustituido o no sustituido; $R^{x1}$ es hidrógeno o es como se describe en la presente para los sustituyentes de $Y^2$; $R^{x4}$ es alquilo; y n es 0, 1, o 2; pueden agregarse a una solución fría de diisopropilamida de litio, y luego agregarse compuestos de la fórmula (23A); donde $R^{x2}$ es un sustituyente apropiado como se describe en la presente para los sustituyentes de $Y^1$, y $X^1$ es un haluro; para dar compuestos de la fórmula (23B). La reacción típicamente se lleva a cabo a baja temperatura antes de calentarse a temperatura ambiente en un solvente como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, tetrahidrofurano. Los compuestos de la fórmula (23B) pueden hacerse reaccionar con $LiAlH_4$ para dar compuestos de la fórmula (24B). La reacción típicamente se lleva a cabo a una temperatura elevada en un solvente como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, éter dietílico. Los compuestos de la fórmula (25A) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula (24B) con compuestos de la fórmula (24A) donde $Y^1$ es como se describe en la presente; y cianometilentributilfosforano. La reacción típicamente se lleva a cabo a temperatura ambiente en un solvente como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, tolueno. Los compuestos de la fórmula (25A) pueden procesarse de manera similar a los compuestos de la fórmula (12) en el Esquema 3 y los compuestos de la fórmula (22) en el Esquema 4 para dar compuestos de la fórmula (I).

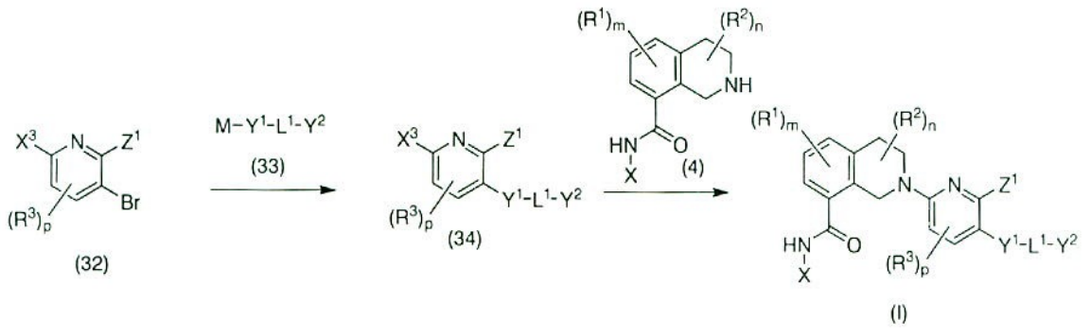
Esquema 6




Como se muestra en el Esquema 6, los compuestos de la fórmula (27), donde $R^{x1}$ es hidrógeno o un sustituyente sobre $Y^1$ como se describe en la presente, pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula (26) con ioduro de trimetilsulfonio, en presencia de tert-butóxido de potasio. La reacción típicamente se lleva a cabo a temperatura ambiente en un solvente anhidro como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, sulfóxido de dimetilo. Los compuestos de la fórmula (27) puede agregarse a una mezcla de compuestos de la fórmula (24A) y una base como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, carbonato de cesio, para dar compuestos de la fórmula (28). La reacción típicamente se lleva a cabo a temperatura elevada en un solvente como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, N,N-dimetilformamida, y puede llevarse a cabo en un reactor de microondas. Los compuestos de la fórmula (28) pueden tratarse con hidruro de sodio, y luego agregarse compuestos de la fórmula (13) para dar compuestos de la fórmula (29). La reacción típicamente se lleva a cabo a temperatura ambiente en un solvente como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, tetrahidrofurano, y puede involucrar el uso de hexametilfosforamida. Los compuestos de la fórmula (29) pueden procesarse de manera similar a los compuestos de la fórmula

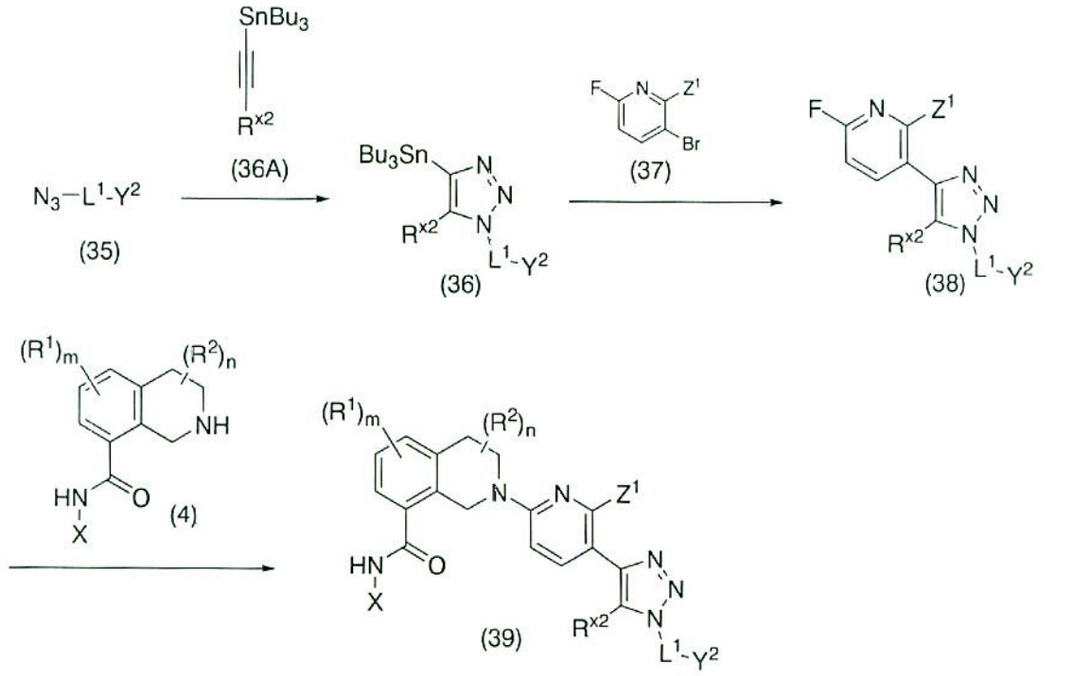
(12) en el Esquema 3 y los compuestos de la fórmula (22) en el Esquema 4 para dar compuestos de la fórmula (I).

Esquema 7



Los compuestos de la fórmula (33) donde M es un ácido borónico, boronato, o tributilestaño unido a $Y^1$ y $Y^1$, $L^1$, y $Y^2$ son como se describe en la presente, y $X^3$ es cloro o fluoro; pueden hacerse reaccionar con compuestos de la fórmula (32) donde $Z^1$, $R^3$, y p son como se describe en la presente, bajo Suzuki o condiciones de acoplamiento de Stille conocidas por los especialistas en la materia y disponibles en la bibliografía para dar compuestos de la fórmula (34). Los compuestos de la fórmula (34) pueden hacerse reaccionar con compuestos de la fórmula (4), en presencia de una base como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, carbonato de cesio, para dar compuestos de la fórmula (I). La reacción típicamente se lleva a cabo a una temperatura elevada en un solvente como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, N,N-dimetilacetamida.

Esquema 8



Los triazoles de la fórmula (36) pueden prepararse haciendo reaccionar azidas de la fórmula (35), donde $L^1$ y $Y^2$ son como se describe en la presente, con compuestos de la fórmula (36A) donde $R^{x2}$ es alquilo, bajo condiciones conocidas por los especialistas en la materia y disponibles en la bibliografía. Los compuestos de la fórmula (37), donde $Z^1$ es como se describe en la presente, pueden hacerse reaccionar con compuestos de la fórmula (36) bajo condiciones de acoplamiento de Stille conocidas por los especialistas en la materia y disponibles en la bibliografía para dar compuestos de la fórmula (38). Los compuestos de la fórmula (4), donde $R^1$, $R^2$, X, m y n son como se describe en la presente, pueden hacerse reaccionar con compuestos de la fórmula (38), en presencia de una base como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, carbonato de

cesio, para dar compuestos de la fórmula (39), que son representativos de los compuestos de la fórmula (I). La reacción típicamente se lleva a cabo a una temperatura elevada en un solvente como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, N,N-dimetilacetamida.

Los siguientes ejemplos se presentan para dar lo que se considera la descripción más útil y fácilmente comprensible de los procedimientos y aspectos conceptuales de esta invención. Los compuestos ejemplificados se nombraron usando ACD/ChemSketch Versión 5.06 (5 de junio de 2001, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, Canadá), ACD/ChemSketch Versión 12.01 (13 de mayo de 2009), Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, Canadá), o ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA, Estados Unidos). Intermediarios se nombraron usando ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA, Estados Unidos).

*Ejemplos*

EJEMPLO 1

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

EJEMPLO 1A

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

A una solución de ácido 2-(*tert*-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 agregó clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (9,4 g) y 4-dimetilaminopiridina (6 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (400 mL), se lavó con HCl acuoso 5%, agua, y salmuera, y se secó sobre $Na_2SO_4$. La mezcla se filtró y el material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 1B

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

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

EJEMPLO 1C

3-bromo-6-cloropicolinato de tert-butilo

Se agregó 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 luego se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Luego se agregó $NaHCO_3$ (acuoso saturado) y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. La filtración y evaporación del solvente orgánico dio el compuesto del título el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

EJEMPLO 1D

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

El EJEMPLO 1C (0,736 g), el EJEMPLO 1B (1,62 g), y $Cs_2CO_3$ (4,1 g) se agitaron en 12 mL de N,N-dimetilacetamida anhidra a 120°C durante 12 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo y ácido cítrico 10%. La fase orgánica se lavó tres veces con ácido cítrico, una vez con agua y salmuera, y se secó sobre $Na_2SO_4$. La filtración y concentración dio material crudo, que se cromatografió sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos 0-40% para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 1E

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

Una mezcla del EJEMPLO 1D (0,113 g), 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,063 g), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,023 g) y CsF (0,091 g) en 1,2-dimetoxietano (2 mL) y metanol (1 mL) se calentó a 120°C durante 30 minutos bajo condiciones de calentamiento por microondas. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos 35% para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 1F

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

El EJEMPLO 1E (100 mg) en diclorometano (3 mL) se trató con ácido trifluoroacético (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los materiales volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando un sistema Gilson eluyendo con 20-80% acetonitrilo en agua que contenía ácido trifluoroacético 0,1% v/v. Las fracciones deseadas se combinaron y se secaron por congelamiento para dar el compuesto del título. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,23-7,38 (m, 7H), 6,94 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 2

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

EJEMPLO 2A

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

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

EJEMPLO 2B

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 2A en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,87 (s, 1H), 8,70 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,34-7,50 (m, 6H), 6,97 (d, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,01 (t, 2H).

EJEMPLO 3

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

EJEMPLO 3A

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

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

EJEMPLO 3B

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 3A en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,70 (d, 2H), 8,62-8,63 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,85-7,62 (m, 3H), 7,34-7,50 (m, 5H), 6,95 (d, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 4

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

EJEMPLO 4A

1-(benciloxi)-4-(bromometil)benceno

Una mezcla de (4-(benciloxi)fenil)metanol (2,14 g) y bromuro de litio (1,0 g) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se enfrió a 0°C. A esta solución se agregó $PBr_3$ (1,0 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo, dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos 5% para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 4B

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

Una mezcla del EJEMPLO 4A (0,54 g) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,377 g) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se enfrió a 0 °C. A esta solución se agregó hidruro de sodio 60% (0,096 g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos 25% para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 4C

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

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

EJEMPLO 4D

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

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

EJEMPLO 4E

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 4D en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,08-7,12 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,69-6,73 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 2,99 (t, 2H).

EJEMPLO 5

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

EJEMPLO 5A

El compuesto del título se preparó utilizando (1-bromoetil)benceno en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 5B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(1-feniletil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

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

EJEMPLO 5C

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 5B en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,79 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,55-7,56 (m, 1H), 7,24-7,30 (m, 4H), 7,17-7,20 (m, 3H), 6,97 (d, 1H), 5,54 (q, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,79 (t, 2H), 2,93 (t, 2H).

EJEMPLO 6

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

EJEMPLO 6A

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

Una mezcla del EJEMPLO 4C (0,30 g) y (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (0,094 g) en tetrahidrofurano (4 mL) se trató con trietilamina (0,122 g) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos 5% para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 6B

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 6A en lugar del EJEMPLO 4C en el EJEMPLO 4D.

EJEMPLO 6C

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

Una mezcla del EJEMPLO 6B (0,18 g), 2-(dimetilamino)etanol (0,102 g), y trifenilfosfina (0,299 g) en tetrahidrofurano (3 mL) se agitó durante 5 minutos a 0 °C. A esta solución se agregó (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de di-tert-butilo (0,263 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos 5-50% para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 6D

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

El EJEMPLO 6C (0,08 g) en diclorometano (3 mL) se trató con ácido trifluoroacético (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los materiales volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando un sistema Gilson eluyendo con acetonitrilo en agua 0,1% 20-80%. Las fracciones deseadas se combinaron y se secaron por congelamiento para dar el compuesto del título. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 9,55 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,93 (d, Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,26-4,28 (m, 2H), 3,85 (t, 2H), 2,97-2,99 (m, 2H), 2,83 (s, 6H).

EJEMPLO 7

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

EJEMPLO 7A

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

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

EJEMPLO 7B

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 7A en lugar del EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 7C

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

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

EJEMPLO 7D

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

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

EJEMPLO 7E

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

A una solución del EJEMPLO 7D (0,085 g) en diclorometano (0,5 mL) se agregó TFA (0,5 mL) y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se secó para dar el compuesto del título. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,98 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,93 - 7,83 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,58 (dd, 2H), 7,47 - 7,19 (m, 7H), 6,94 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 2,99 (t, 2H).

EJEMPLO 8

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

EJEMPLO 8A

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

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

EJEMPLO 8B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(4-fluorofenetil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

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

EJEMPLO 8C

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

Al EJEMPLO 8B (0,040 g) en diclorometano (1 mL) se agregó TFA (1 mL) y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se concentró, se disolvió en diclorometano y se cargó sobre gel de sílice y se eluyó usando un gradiente de metanol/diclorometano 0,5% a 5% para dar el compuesto

del título. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ 13,04 (s, 1H), 12,84 (s, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (t, 2H), 7,54 - 7,32 (m, 5H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 9

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

EJEMPLO 9A

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

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

EJEMPLO 9B

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

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

EJEMPLO 9C

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

Una solución del EJEMPLO 9B (0,178 g), 1-(bromometil)-3-clorobenceno (0,080 g) y carbonato de cesio (0,170 g) se agitó en N,N-dimetilformamida (2 mL) a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y se lavó con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (1 mL) y se trató con TFA (1 mL) y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró, se disolvió en diclorometano y se cargó sobre gel de sílice y se eluyó usando un gradiente de metanol/diclorometano 0,5% a 4% para dar el compuesto del título. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,60 (dd, 2H), 7,53 - 7,28 (m, 7H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 10

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

EJEMPLO 10A

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

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

EJEMPLO 10B

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del EJEMPLO 7E utilizando el EJEMPLO 7D con el EJEMPLO 10A. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm

12,87 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,32 (m, 9H), 6,94 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 11

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

EJEMPLO 11A

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

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

EJEMPLO 11B

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del EJEMPLO 7E utilizando el EJEMPLO 7D con el EJEMPLO 11A. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,72 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 (dd, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,32 (m, 8H), 7,07 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,85 (m, 5 H), 2,99 (t, 2H).

EJEMPLO 12

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

EJEMPLO 12A

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

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

EJEMPLO 12B

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

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

EJEMPLO 12C

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 12B en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,44-7,49 (m, 3H), 7,31-7,39 (m, 4H), 7,27 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

EJEMPLO 13

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

EJEMPLO 13A

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

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

EJEMPLO 13B

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

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

EJEMPLO 13C

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 13B en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 760-7,83 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,34-7,50 (m, 5H), 7,22 (t, 1H), 7,02-7,10 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,94(s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,27 (s, 3H).

EJEMPLO 14

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

EJEMPLO 14A

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

El compuesto del título se preparó utilizando bromuro de 3-metoxilbencilo en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 14B

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

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

EJEMPLO 14C

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 14B en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 761 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,84-6,86 (m, 1H), 6,79-6,80 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,94(s, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 15

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

EJEMPLO 15A

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

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

EJEMPLO 15B

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

Una solución del EJEMPLO 1D (0,205 g), el EJEMPLO 15A (0,165 g), fluoruro de cesio (0,197 g) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,030 g) se agitó en 1,2-dimetoxietano (1 mL) y metanol (0,5 mL) y se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator a 120°C durante 30 minutos. La reacción se concentró, se cargó sobre gel de sílice y se eluyó usando un gradiente de metanol/diclorometano 0,5% a 2,5% para dar el éster correspondiente que se disolvió en diclorometano (1 mL) y se trató con TFA (1 mL). Después de agitar durante la noche la reacción se concentró, se cargó sobre gel de sílice y se eluyó usando un gradiente de metanol/diclorometano 0,5% a 2,5% para dar el compuesto del título. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 2H), 8,04 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,52 - 7,31 (m, 6H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 16

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

EJEMPLO 16A

1-(benciloxi)-3-(bromometil)benceno

El compuesto del título se preparó utilizando (3-(benciloxi)fenil)metanol en lugar de (4-(benciloxi)fenil)metanol en el EJEMPLO 4A.

EJEMPLO 16B

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 16A en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 16C

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

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

EJEMPLO 16D

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 16C en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 761 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,32-7,51 (m, 9H), 7,06 (d, 2H), 6,92-6,96 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,84-6,86 (m, 1H), 6,79-6,80 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), ,4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 17

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 16D en lugar del EJEMPLO 4C en el EJEMPLO 4D. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 761 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,34-7,38

(m, 2H), 7,11 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,62-6,67 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 18

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

EJEMPLO 18A

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 16C en lugar del EJEMPLO 4C en el EJEMPLO 6A.

EJEMPLO 18B

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 18A en lugar del EJEMPLO 4C en el EJEMPLO 4D.

EJEMPLO 18C

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 18B en lugar del EJEMPLO 6B en el EJEMPLO 6C.

EJEMPLO 18D

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 18C en lugar del EJEMPLO 6C en el EJEMPLO 6D. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 762 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 3H), 6,89-6,96 (m, 3H), 6,85 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,25-4,28 (m, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,84 (s, 6H).

EJEMPLO 19

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

EJEMPLO 19A

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

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

EJEMPLO 19B

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

EJEMPLO 19C

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 19B en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 762 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,43-7,50 (m, 2H), 7,21-7,38 (m, 7H), 6,94 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,03 (s, 3H).

EJEMPLO 20

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

EJEMPLO 20A

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

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

EJEMPLO 20B

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

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

EJEMPLO 20C

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 20B en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 5H), 7,25-7,28 (m. 1H), 7,11 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,08 (s, 3H).

EJEMPLO 21

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

EJEMPLO 21A

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

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

EJEMPLO 21B

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del EJEMPLO 7E utilizando el EJEMPLO 7D con el EJEMPLO 21A. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 13,07 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,37 (m, 8H), 6,96 (d, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 22

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

EJEMPLO 22A

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

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

EJEMPLO 22B

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

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

EJEMPLO 22C

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 22B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65 – 7,32 (m, 7H), 6,95 (, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,40 (tt, 4H), 3,00 (t, 2H), 1,94 (t, 4H).

EJEMPLO 23

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

EJEMPLO 23A

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

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

EJEMPLO 23B

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 23B en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,87 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,79-7,83 (m, 5H), 7,62 (d, 1H), 7,43-7,53 (m, 5H), 7,30-7,39 (m, 3H), 7,01 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,02 (t, 2H).

EJEMPLO 24

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

EJEMPLO 24A

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

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

EJEMPLO 24B

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 24A en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 24C

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 24B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm12,98 (d, 2H), 8,07 – 8,01 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82 – 7,68 (m, 4H), 7,65 – 7,53 (m, 4H), 7,51 – 7,31 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 25

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

EJEMPLO 25A

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

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

EJEMPLO 25B

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 25A en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 25C

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 25B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,52 – 7,27 (m, 7H), 7,01 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 26

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

EJEMPLO 26A

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

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

EJEMPLO 26B

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 26A en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,87 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,61-7,62 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 3H), 7,11 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 27

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

EJEMPLO 27A

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

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

EJEMPLO 27B

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

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

EJEMPLO 27C

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 27B en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,29-7,39 (m, 7H), 7,05 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,02 (t, 2H).

EJEMPLO 28

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

EJEMPLO 28A

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

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

EJEMPLO 28B

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 28A en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 28C

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 28B en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (400MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,83 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,78 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,36 (m, 4H), 6,94 (d, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 29

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

EJEMPLO 29A

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

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

EJEMPLO 29B

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 29A en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 29C

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 29B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (m, 2H), 8,08 - 7,97 (m, 4H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 4H), 7,51 - 7,31 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,40 (s, 3H).

EJEMPLO 30

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

EJEMPLO 30A

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

Una mezcla del EJEMPLO 1D (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) diclorometano (0,087 g) en $CH_3CN$ (15 mL) se calentó a 100ºC en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con más acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 30B

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

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

EJEMPLO 30C

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

El EJEMPLO 30B (0,281 g) en tetrahidrofurano (10 mL) se trató con $LiAlH_4$ en tetrahidrofurano 1,0 M (1,0 mL) a 0 ºC. Una vez completa la reacción, la mezcla de reacción se detuvo mediante HCl acuoso 1,0 N. Luego se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con más acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre

$MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 30D

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

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

EJEMPLO 30E

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 30D en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,87 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,56(d, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,31-7,39 (m, 7H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 1,97 (s, 3H).

EJEMPLO 31

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

EJEMPLO 31A

1-(benciloxi)-2-(bromometil)benceno

El compuesto del título se preparó utilizando (2-(benciloxi)fenil)metanol en lugar de (4-(benciloxi)fenil)metanol en el EJEMPLO 4A.

EJEMPLO 31B

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 31A en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 31C

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

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

EJEMPLO 31D

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 31C en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79-7,80 (m, 2H), 7,61-7,63 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,40-7,50 (m, 4H), 7,25-7,38 (m, 6H), 7,09 (d, 2H), 6,98-7,00 (m, 1H), 6,89-9,94 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 2,98 (t, 2H).

EJEMPLO 32

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

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

EJEMPLO 32A

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

Los compuestos del título se prepararon utilizando 2-(bromometil)-6-(pirrolidin-1-il)piridina en lugar del EJEMPLO 4A y 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 4B. Los compuestos del título se aislaron como una mezcla 2:1 de los isómeros de pirazol regioisoméricos, y se usaron en el siguiente paso sin purificación adicional.

EJEMPLO 32B

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

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

EJEMPLO 32C

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

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

Los compuestos del título se prepararon utilizando el EJEMPLO 32B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. Los compuestos del título se aislaron como una mezcla 2:1 de los isómeros de pirazol regioisoméricos. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,57 – 7,29 (m, 7H), 6,97 (d, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,02 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,39 (d, 4H), 3,17 (s, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,93 (m, 4H).

Isomeric Pirazol: $^1$H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,86 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,57 – 7,29 (m, 6H), 6,97 (d, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,02 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,39 (d, 4H), 3,17 (s, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,93 (m, 4H).

EJEMPLO 33

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

EJEMPLO 33A

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

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

EJEMPLO 33B

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

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 33A en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,87 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,79

(d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,43-7,49 (m, 3H), 7,34-7,38 (m, 4H), 7,30 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,01-4,06 (m, 2H), 3,93-3,96 (m, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,05 (t, 3H).

EJEMPLO 34

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

EJEMPLO 34A

N,N-dimetil-3-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)anilina

A una solución de (3-(dimetilamino)fenil)metanol (0,100 g), se agregaron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,167 g) y cianometilentributilfosforano (0,208 g) y se agitó en tolueno (1 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche la reacción se cargó directamente sobre gel de sílice y se eluyó usando un gradiente de acetato de etilo/hexanos 5% a 35% para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 34B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(3-(dimetilamino)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 34A en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 34C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(dimetilamino)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 34B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 1H), 7,44 – 7,31 (m, 3H), 7,20 – 7,10 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,67 (d, 2H), 6,53 (t, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,87 (s, 6H).

EJEMPLO 35

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-3-carboxi-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El EJEMPLO 33B (0,05 g) en dioxano (2 mL) y metanol (0,5 mL) se trató con NaOH acuoso 2,0N (1 mL). La mezcla de reacción se calentó a 90ºC durante 1 hora. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa usando un sistema Gilson. Las fracciones deseadas se combinaron y se secaron por congelamiento para dar el compuesto del título. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,44-7,49 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 4H), 7,29 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,87 (t, 2H) 3,03 (t, 2H), 1,98 (s, 3H).

EJEMPLO 36

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-hidroxibencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 31D en lugar del EJEMPLO 4C en el EJEMPLO 4D. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 761 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,42-7,43 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 2H), 7,09-7,13 (m, 1H), 6,90-6,94 (m, 2H), 6,82-6,64 (m, 1H), 6,72-6,76 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 2,99 (t, 2H).

EJEMPLO 37

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 37A

1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando 2,3-dihidro-1H-inden-1-ol en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 37B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 37A en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 37C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 37B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,84 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 1H), 7,44 – 7,31 (m, 4H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,95 – 5,82 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,21 – 3,06 (m, 1H), 3,06 – 2,84 (m, 3H), 2,68 – 2,54 (m, 1H), 2,40 (m 1H).

EJEMPLO 38

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-feniletil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 38A

1-fenetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando 2-feniletanol en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 38B

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-feniletil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 38A en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 38C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-feniletil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 38B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,87 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,32 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 39

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 39A

1-(croman-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando croman-4-ol en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 39B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(croman-4-il)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 39A en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 39C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 39B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,84 (s, 2H), 8,08 – 7,99 (m, 1H), 7,80 (t, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 2H), 7,52 – 7,44 (m, 1H), 7,44 – 7,31 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,90 – 6,78 (m, 3H), 5,65 (t, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,38 – 4,15 (m, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,41 – 2,18 (m, 2H).

EJEMPLO 40

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 40A

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-(benciloxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 31C en lugar del EJEMPLO 4C en el EJEMPLO 6A.

EJEMPLO 40B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-hidroxibencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 40A en lugar del EJEMPLO 4C en el EJEMPLO 4D.

EJEMPLO 40C

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 40B en lugar del EJEMPLO 6B en el EJEMPLO 6C.

EJEMPLO 40D

ácido 66-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 40C en lugar del EJEMPLO 6C en el EJEMPLO 6D. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,87 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 761-7,63 (m, 2H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 3H), 7,10 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,94-6,99 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,35-4,36 (m, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,00 (t, 2H), 2,90 (s, 6H).

EJEMPLO 41

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-fluorobencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 41A

1-(2-fluorobencil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y bromuro de 2-fluorobencilo en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 41B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-fluorobencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 41A en lugar de 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 41C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-fluorobencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 41B en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 4H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,88-6,93 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,88-3,91 (m, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,12 (s, 3H).

EJEMPLO 42

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 42A

1-(ciclohexilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando (bromometil)ciclohexano en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 42B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 42A en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 42C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 42B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,91 (d, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,70 - 1,56 (m, 3H), 1,51 (d, 2H), 1,26 - 1,02 (m, 3H), 0,92 (m, 2H).

EJEMPLO 43

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 43A

1-(ciclohexilmetil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y (bromometil)ciclohexano en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 43B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(ciclohexilmetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 43A en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 43C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 43B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (s, 3H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,86 (s, 4H), 3,01 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,88 - 1,71 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,53 (d, 2H), 1,26 - 1,05 (m, 3H), 0,98 (t, 2H).

EJEMPLO 44

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-3-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

Se trataron N,N-dimetilpropan-1,3-diamina (50 mg) y el EJEMPLO 45B (90 mg) en tetrahidrofurano (10 mL) con trietilamina (0,1 mL) a 70°C durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró y el residuo crudo se disolvió en una mezcla de diclorometano (5 mL) y TFA (5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase reversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en TFA acuoso 0,1% 40% - 80% a lo largo de 40 minutos para dar el compuesto del título como una sal de TFA. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 13,08 (s, 1H), 12,85 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,23 (t, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 2H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,05 - 3,15 (m, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,76 (d, 6H), 1,86 - 1,98 (m, 2H).

EJEMPLO 45

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(4-fluoro-3-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 45A

1-(4-fluoro-3-nitrobencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando 4-(bromometil)-1-fluoro-2-nitrobenceno en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 45B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(4-fluoro-3-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 45A en lugar de 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 45C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(4-fluoro-3-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 45B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-d $_6$) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,65 - 7,73 (m, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 3H), 7,45 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,36 (t, 2H), 6,95 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 46

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[2-(morfolin-4-il)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 46A

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-(2-morfolinoetoxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 40B en lugar del EJEMPLO 6B y 2-morfolinoetanol en lugar de 2-(dimetilamino)etanol en el EJEMPLO 6C.

EJEMPLO 46B

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[2-(morfolin-4-il)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 46A en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,87 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 3H), 7,07-7,09 (m, 2H), 6,93-6,99 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,38-4,40 (m, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,60-3,63 (m, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 47

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 47A

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-(3-(dimetilamino)propoxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 40B en lugar del EJEMPLO 6B y 3-(dimetilamino)propan-1-ol en lugar de 2-(dimetilamino)etanol en el EJEMPLO 6C.

EJEMPLO 47B

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 47A en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,92-6,95 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,21-3,25 (m, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,09-2,14 (m, 2H).

EJEMPLO 48

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(piridin-4-ilmetoxi)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 48A

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-(piridin-4-ilmetoxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 40B en lugar del EJEMPLO 6B y piridin-4-ilmetanol en lugar de 2-(dimetilamino)etanol en el EJEMPLO 6C.

EJEMPLO 48B

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(piridin-4-ilmetoxi)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 48A en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,84 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,71 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,42-7,43 (m, 1H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H), 6,96-6,98 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 2,99 (t, 2H).

EJEMPLO 49

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 49A

1-(2-(benciloxi)bencil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y el EJEMPLO 31A en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B. El producto deseado se aisló a través de HPLC preparativa usando un sistema Gilson.

EJEMPLO 49B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-(benciloxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 49A en lugar de 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 49C

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-(benciloxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 49B en lugar del EJEMPLO 4C en el EJEMPLO 6A.

EJEMPLO 49D

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-hidroxibencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 49C en lugar del EJEMPLO 4C en el EJEMPLO 4D.

EJEMPLO 49E

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 49D en lugar del EJEMPLO 6B en el EJEMPLO 6C.

EJEMPLO 49F

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]bencil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 49E en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,55-7,64 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,43-7,50 (m, 3H), 7,29-7,39 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 6,93-6,98 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,36-4,39 (m, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,58 (d, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,93 (d, 6H), 2,09 (s, 3H).

EJEMPLO 50

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 50A

1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 50B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 50A en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 50C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 50B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 2H), 8,06 - 8,01 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,99 (d, 2H), 3,83 (dt, 4H), 3,24 (td, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,01 (ddd, 1H), 1,46 - 1,31 (m, 2H), 1,22 (dd, 2H).

EJEMPLO 51

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 51A

1-(2-bromobencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando 1-bromo-2-(bromometil)benceno en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 51B

N,N-dimetil-3-(2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)prop-2-in-1-amina

El EJEMPLO 51A (0,11 g), N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (0,1 g), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,05 g), ioduro de cobre(I) (0,01 g) y trietilamina (0,3 mL) se suspendieron en N,N-dimetilformamida (2 mL) en un tubo para microondas de 5 mL. La mezcla se

calentó a 110 °C en un reactor de microondas (Biotage, Iniator) durante 30 minutos. Se agregó más tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,05 g), y la mezcla se calentó en un reactor de microondas (Biotage, Iniator) a 120°C durante 1 hora. El producto crudo se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gilson, C18, Fenomenex®, 250x21,2mm) y se eluyó con $CH_3CN$/agua con TFA 0,1% 30-100% para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 51C

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 51B en lugar de 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 51D

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 51C en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,41 (m, 7H), 7,12 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,89 (s, 6H).

EJEMPLO 52

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,3-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 52A

1-(2,3-difluorobencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando 1-(bromometil)-2,3-difluorobenceno en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 52B

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,3-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 52A en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 52C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,3-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 52B en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,87 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 53

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 53A

1-(3,5-difluorobencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando 1-(bromometil)-3,5-difluorobenceno en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 53B

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 53A en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 53C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 53B en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,92 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 54

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,5-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 54A

1-(2,5-difluorobencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando 1-(bromometil)-2,5-difluorobenceno en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 54B

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,5-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 54A en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 54C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,5-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 54B en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,87 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 55

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,6-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 55A

1-(2,6-difluorobencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando 1-(bromometil)-2,6-difluorobenceno en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 55B

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,6-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 55A en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 55C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,6-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 55B en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,14 (t, 2H), 6,93 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 56

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 56A

1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando (tetrahidro-2H-piran-3-il)metanol en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 56B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 56A en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 56C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 56B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 2H), 8,07 - 8,01 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,35 (dd, 3H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,00 (dd, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,75 - 3,64 (m, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,38 - 3,26 (m, 1H), 3,14 (dd, 1H), 3,00 (t, 2H), 2,02 (s, 1H), 1,61 (dd, 2H), 1,52 - 1,34 (m, 1H), 1,21 (d, 1H).

EJEMPLO 57

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 57A

1-(2-nitrobencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando 1-(bromometil)-2-nitrobenceno en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 57B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 57A en lugar de 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 57C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-nitrobencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 57B en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,47 (m, 8H), 6,96 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 58

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(bifenil-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 58A

1-Bifenil-3-ilmetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando 3-(bromometil)bifenilo en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 58B

tert-butiléster de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(bifenil-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El EJEMPLO 58A (76 mg) y el EJEMPLO 1D (100 mg) se agregaron a 1,4-dioxano (1,5 mL). Se agregó carbonato de sodio acuoso 2M (0,265 mL). La solución se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces. Se agregó aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (14 mg). La solución se desgasificó y se purgó con nitrógeno y luego se calentó a 70°C durante 16 horas. La solución se enfrió, se agregó a agua, se extrajo con acetato de etilo en hexanos 50%, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo vacío. El material crudo se purificó sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos 30-50%.

EJEMPLO 58C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(bifenil-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 58B en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,84 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,66-7,53 (m, 6H), 7,51-7,32 (m, 8H), 7,23 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 59

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 59A

1-neopentil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando 2,2-dimetilpropan-1-ol en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 59B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-neopentil-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 59A en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 59C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 59B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 13,08 - 12,70 (m, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (dd, 2H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,94 - 3,79 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 0,89 (s, 9H).

EJEMPLO 60

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-ciclohexiletil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 60A

1-(2-ciclohexiletil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando (2-bromoetil)ciclohexano en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 60B

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-ciclohexiletil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 60A en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 60C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-ciclohexiletil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 60B en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. $^1$H RMN (400MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ 12,87 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 1,66 (m, 7H), 1,15 (m, 4H), 0,90 (m, 2H).

EJEMPLO 61

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 61A

1-[3-(trifluorometil)bencil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando 1-(bromometil)-3-(trifluorometil)benceno en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 61B

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 61A en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 61C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 61B en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. $^1$H RMN (400MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ 12,85 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,61 (m, 4H), 7,48 (m, 3H), 7,36 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 62

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(bifenil-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 62A

1-Bifenil-2-ilmetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando 2-(bromometil)bifenilo en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 62B

tert-butiléster de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(bifenil-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 62A en lugar del EJEMPLO 58A en el EJEMPLO 58B.

EJEMPLO 62C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(bifenil-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 62B en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68-7,65 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50-7,31 (m, 11H), 7,26 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 63

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclopentilmetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 63A

1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol

Un recipiente se cargó con pirazol (380 mg), (bromometil)ciclopentano (968 mg), bromuro de tetrabutilamonio (18 mg), NaOH acuoso 50% (0,6 mL) y tolueno (1,5 mL) y la mezcla se calentó a 110°C durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre tolueno (3x 10 mL) y $H_2O$ (10 mL). Los extractos se secaron ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 63B

1-(ciclopentilmetil)-5-metil-1H-pirazol

Una solución del EJEMPLO 63A (727 mg) en tetrahidrofurano (10 mL) se enfrió a -45°C. Se agregó n-butillitio (2,3 M solución en hexanos, 2,52 mL) por goteo a lo largo de 5 minutos. La reacción se agitó durante 1,5 horas, y durante este tiempo la temperatura aumentó a -20°C. Se agregó iodometano (0,368 mL) por goteo a lo largo de 3 minutos. La reacción se agitó durante 30 minutos entre -20 y -15°C. Se agregó agua (25 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos se secaron ($Na_2SO_4$), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 63C

4-bromo-1-(ciclopentilmetil)-5-metil-1H-pirazol

El EJEMPLO 63B (570 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 mL) y se agregó N-bromosuccinimida (649 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se agregaron $Na_2S_2O_3$ acuoso 10% (10 mL) y agua (20 mL) y la reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos combinados se secaron ($Na_2SO_4$), se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo-hexanos 0 a 10% a lo largo de 25 minutos) dio el compuesto del título.

EJEMPLO 63D

1-(ciclopentilmetil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El EJEMPLO 63C (220 mg), bis(pinacolato)diboro (276 mg) y acetato de potasio (240 mg) se combinaron en N,N-dimetilformamida (3 mL) y la mezcla se desgasificó con $N_2$. Se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (44 mg), el recipiente de reacción se selló, y la mezcla se calentó a 90ºC durante 18 horas. La mezcla de reacción se particionó entre $H_2O$ (15 mL) y acetato de etilo, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los extractos se secaron ($Na_2SO_4$), se filtró, y se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gradiente de 0 a 10% acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 63E

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(ciclopentilmetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 63D en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 63F

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclopentilmetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 63E en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,70 - 12,88 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,41 - 7,52 (m, 3H), 7,32 - 7,39 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,94 (d, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,01 (t , 2H), 2,28 - 2,38 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,42 - 1,66 (m, 6H), 1,20 - 1,32 (m, 2H).

EJEMPLO 64

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-formilbencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 64A

3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-ilmetil]-benzaldehído

El compuesto del título se preparó utilizando 3-(bromometil)benzaldehído en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 64B

tert-butiléster de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-formilbencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 64A en lugar del EJEMPLO 58A en el EJEMPLO 58B.

EJEMPLO 64C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-formilbencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 64B en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s ancho, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87-7,78 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,63-7,54 (m, 3H), 7,51-7,32 (m, 5H), 6,95 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 65

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 65A

2-(2-fenil-1,3-dioxolan-2-il)acetato de etilo

Una solución de 3-oxo-3-fenilpropanoato de etilo (23,74 g) en tolueno, etilenglicol (23,04 g), y ácido p-toluensulfónico (200 mg) en tolueno (300 mL) se agitó bajo reflujo con una trampa Dean-Stark durante 15 horas. La mezcla fría se volcó sobre bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL) y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. La filtración y evaporación del solvente dieron el compuesto del título el cual se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

EJEMPLO 65B

2-(2-fenil-1,3-dioxolan-2-il)acetaldehído

A una solución del EJEMPLO 65A (2,36 g) en tolueno (30 mL) se agregó hidruro de diisobutilaluminio (1,5M en tolueno, 8 mL) a -78°C. Después de agitar durante 10 minutos la mezcla de reacción se detuvo mediante la adición de agua. El precipitado se retiró por filtración a través de tierras diatomeas. El material filtrado se lavó con agua y salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. La filtración y evaporación del solvente dieron el compuesto del título.

EJEMPLO 65C

1-bencil-2-(2-(2-fenil-1,3-dioxolan-2-il)etil)hidrazincarboxilato de tert-butilo

A una solución de 1-bencilhidrazincarboxilato de tert-butilo (2,3 g, preparado de acuerdo con *Eur. J. Org. Chem.* 2010, 3815-3822) y el EJEMPLO 65B (2 g) en diclorometano (30 mL) se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (3,3 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y se lavó con NaOH acuoso, agua, y salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. La filtración y evaporación del solvente dieron el producto esperado.

EJEMPLO 65D

1-bencil-2-(3-oxo-3-fenilpropil)hidrazincarboxilato de tert-butilo

A una solución del EJEMPLO 65C (3,86 g) en acetona (5 mL) y agua (5 mL) se agregó p-toluensulfonato de piridinio (120 mg). La mezcla se agitó a 100°C en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. La filtración y evaporación del solvente dieron el producto crudo el cual se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

EJEMPLO 65E

1-bencil-5-fenil-1H-pirazol

A una solución del EJEMPLO 65D (3,1 g) en diclorometano (10 mL) se agregó TFA (10 mL) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se concentró bajo vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (300 mL) y se lavó con NaOH acuoso 2N, agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se concentraron, y el residuo se disolvió en dicloroetano (30 mL) y se agregó $MnO_2$ (2,5

g). La mezcla se agitó durante la noche. La filtración y evaporación del solvente dieron el compuesto del título.

EJEMPLO 65F

1-bencil-4-iodo-5-fenil-1H-pirazol

A una solución del EJEMPLO 65E (270 mg) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se agregó *N*-iodosuccinimida (259 mg). La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con bisulfito de sodio acuoso, agua, y salmuera. Las capas orgánicas se combinaron, y evaporación del solvente dio el compuesto del título.

EJEMPLO 65G

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

A una mezcla del EJEMPLO 30A (200 mg) y el EJEMPLO 65F (118 mg) en dioxano (9 mL) se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (19 mg) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 mL). La mezcla se purgó con argón y se agitó a 120°C en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. La filtración y evaporación del solvente dieron un producto crudo el cual se cargó en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo en diclorometano 20% para dar el producto crudo el cual se disolvió en diclorometano (3 mL) y TFA (3 mL) y se agitó durante la noche. Después de la evaporación del solvente, el residuo se cargó en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con metanol en diclorometano 5% para dar el compuesto del título. $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,91 (dd, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,29 (m, 8H), 7,14 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,20 (s, 1H), 3,78 (t, 2H), 3,11 (t, 2H)

EJEMPLO 66

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 66A

1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando (tetrahidro-2H-piran-3-il)metanol en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 1H-pirazol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 66B

5-metil-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 66A en lugar del EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B.

EJEMPLO 66C

4-iodo-5-metil-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 66B en lugar del EJEMPLO 65E en el EJEMPLO 65F.

EJEMPLO 66D

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-metil-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

Una mezcla del EJEMPLO 30A (0,220 g), el EJEMPLO 66C (0,100 g) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,019 g) se agregó dioxano (3 mL) y Solución acuosa saturada de

$NaHCO_3$ (2 mL). La reacción se desgasificó con nitrógeno y luego se calentó a 120°C durante 30 minutos. La mezcla se particionó entre acetato de etilo (75 mL) y agua (75 mL) y se filtró para eliminar los sólidos. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol/diclorometano 0,5% a 3,0%, dio el compuesto del título.

EJEMPLO 66E

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 66D en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d1H), 7,52 - 7,40 (m, 3H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,96 (d, 2H), 3,93 (ddd, 3H), 3,75 - 3,64 (m, 1H), 3,59 (dd, 1H), 3,46 - 3,29 (m, 1H), 3,16 (s, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,02 (s, 1H), 1,81 - 1,52 (m, 2H), 1,45 (ddd, 1H), 1,37 - 1,17 (m, 2H).

EJEMPLO 67

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1-fenilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 67A

(1-fenilciclohexil)metanol

A una solución de ácido 1-fenilciclohexancarboxílico (1,32 g) en tetrahidrofurano (30 mL) a 0°C se agregó lentamente $LiAlH_4$ en tetrahidrofurano 2 M (6,46 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se enfrió a 0°C. Se agregó agua helada para detener la reacción. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaOH acuoso 1 N y agua. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 67B

1-((1-fenilciclohexil)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 67A en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 67C

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((1-fenilciclohexil)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 67B en lugar de 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 67D

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1-fenilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 67C en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,39 - 7,51 (m, 4H), 7,32 - 7,39 (m, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,14 - 7,24 (m, 3H), 6,87 - 6,94 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,85 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,13 (s, 2H), 1,51 - 1,65 (m, 4H), 1,42 (s, 1H), 1,16 - 1,33 (m, 3H).

EJEMPLO 68

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{3-[(dimetilamino)metil]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 68A

tert-butiléster de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{3-[(dimetilamino)metil]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El EJEMPLO 64B (100 mg) se disolvió en diclorometano (1 mL). Se agregó dimetilamina (2M, 0,373 mL), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (38 mg), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se agregó más dimetilamina (2M, 0,373 mL) y triacetoxiborhidruro de sodio (38 mg), y la solución se agitó durante otras 16 horas. El material crudo luego se purificó sobre gel de sílice usando metanol (diclorometano) 20%.

EJEMPLO 68B

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{3-[(dimetilamino)metil]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 68A en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E para aislar el compuesto del título como la mono-sal de ácido trifluoroacético. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,84 (s ancho, 1H), 9,57 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,51-7,32 (m, 8H),6,95 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,25 (d, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

EJEMPLO 69

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(metilsulfonil)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 69A

1-(3-metansulfonil-bencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando 1-(bromometil)-3-(metilsulfonil)benceno en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 69B

tert-butiléster de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(metilsulfonil)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 69A en lugar del EJEMPLO 58A en el EJEMPLO 58B.

EJEMPLO 69C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(metilsulfonil)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 69B en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89-7,84 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65-7,61 (m, 3H), 7,56-7,37 (m, 4H), 6,96 (d, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 70

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 70A

2-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)isoindoline-1,3-diona

Se suspendió 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (5 g) en dioxano (80 mL) y N,N-dimetilformamida (80 mL), luego anhidruro ftálico (6 g) se agregó y la reacción se calentó a 120°C

durante 4 días. La reacción se enfrió y se concentró. El material crudo se trituró con isopropiléter/etanol 1/1 (30 mL) para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 70B

2-(1-(ciclohexilmetil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)isoindoline-1,3-diona

El EJEMPLO 70A (4,5 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (77 mL), luego se agregó (bromometil)ciclohexano (4,0 g), seguido por hidruro de sodio 95% (0,6 g). La reacción se calentó a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice usando acetato de etilo en diclorometano 0-4% para dar una mezcla del compuesto del título y el isómero 3-ciclopropilo.

EJEMPLO 70C

1-(ciclohexilmetil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina

El EJEMPLO 70B (1,4 g) se disolvió en etanol (70 mL), luego se agregó hidrato de hidrazina (1,1 mL) y la reacción se calentó bajo reflujo durante 40 minutos. La reacción luego se enfrió y se filtró, y el material filtrado se concentró para dar el producto crudo. El compuesto del título se aisló mediante cromatografía de columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano 0,5-2,0%.

EJEMPLO 70D

1-(ciclohexilmetil)-5-ciclopropil-1H-pirazol

El EJEMPLO 70C (415 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (12 mL), luego se agregó nitrito de isoamilo (774 mg) y la reacción se calentó a 60°C durante la noche. La reacción luego se enfrió, se concentró, y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo 85/15.

EJEMPLO 70E

4-bromo-1-(ciclohexilmetil)-5-ciclopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 70D en lugar del EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

EJEMPLO 70F

1-(ciclohexilmetil)-5-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 70E en lugar del EJEMPLO 84C en el EJEMPLO 84D, con la excepción de que el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos 5-12%.

EJEMPLO 70G

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 70F en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 70H

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 70G en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (400MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s ancho, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,96 (s,

2H), 3,97 (d, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 1,60-1,69 (m, 7H), 1,16 (m, 3H), 0,98 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 0,25 (m, 2H).

EJEMPLO 71

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3,5-di-tert-butilbencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 71A

1-(3,5-di-tert-butilbencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando 1-(bromometil)-3,5-di-tert-butilbenceno en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 71B

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3,5-di-tert-butilbencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 71A en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 71C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3,5-di-tert-butilbencil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 71B en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. $^1$H RMN (400MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 1,24 (s, 18H).

EJEMPLO 72

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(morfolin-4-ilsulfonil)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 72A

4-{2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-ilmetil]-bencenosulfonil}-morfolina

El compuesto del título se preparó utilizando 1-(bromometil)-2-(fenilsulfonilmetil)benceno en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 72B

tert-butiléster de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(morfolin-4-ilsulfonil)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 72A en lugar del EJEMPLO 58A en el EJEMPLO 58B.

EJEMPLO 72C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(morfolin-4-ilsulfonil)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 72B en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,84 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,65-7,52 (m, 5H), 7,51-7,32 (m, 5H), 6,97 (d, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 3,00 (t, 2H).

EJEMPLO 73

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 73A

(4,4-difluorociclohexil)metanol

A una solución de 4,4-difluorociclohexancarboxilato de etilo (1,000 g) en éter dietílico (5 mL) se agregó hidruro de litio y aluminio (1,0M en tetrahidrofurano) (6,24 mL) a 0°C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se enfrió a 0°C y se detuvo con agua (0,24 mL). Se agregó NaOH acuoso 15% (0,24 mL) seguido por más agua (0,72 mL). La reacción se agitó durante 1 hora, y se agregó sulfato de magnesio. La mezcla se filtró y se concentró para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 73B

1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 73A en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 1H-pirazol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 73C

4-bromo-1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

Una solución del EJEMPLO 73B (0,795 g) en tetrahidrofurano (15 mL) se enfrió a -40°C. Se agregó n-BuLi (1,6 M en hexanos, 2,98 mL) y la reacción se agitó durante 1 hora, luego $CH_3I$ (0,298 mL) se agregó y la reacción se calentó a 0°C. La reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y se lavó con agua (25 mL) y salmuera (25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 mL) y se agregó N-bromosuccinimida (0,777 g). Después de 1 hora, la reacción se diluyó con acetato de etilo (75 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexanos/acetato de etilo dio el compuesto del título.

EJEMPLO 73D

1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 73C en lugar del EJEMPLO 84C en el EJEMPLO 84D.

EJEMPLO 73E

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 73D en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 73F

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 73E en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56 - 7,40 (m, 3H), 7,36 (ddd, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,09 - 3,81 (m, 4H), 3,02 (d, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,79 (m, 7H), 1,25 (d, 2H).

EJEMPLO 74

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(trifluorometil)ciclohexil]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 74A

(1-(trifluorometil)ciclohexil)metanol

El compuesto del título se preparó utilizando ácido 1-trifluorometilciclohexancarboxílico en lugar de ácido 1-fenilciclohexancarboxílico en el EJEMPLO 67A.

EJEMPLO 74B

4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((1-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 74A en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 74C

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((1-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 74B en lugar de 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 74D

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(trifluorometil)ciclohexil]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 74C en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,87 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,69 - 7,73 (m, 2H), 7,57 - 7,63 (m, 2H), 7,45 - 7,51 (m, 1H), 7,41 - 7,44 (m, 1H), 7,36 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 1,46 - 1,73 (m, 9H), 1,17 - 1,32 (m, 1H).

EJEMPLO 75

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(difenilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 75A

1-benzhidril-4-bromo-1H-pirazol

Una solución de 4-bromo-1H-pirazol (0,294 g), (bromometilen)dibenceno (0,494 g) y trietilamina (0,418 mL) en tetrahidrofurano (5 mL) se agitó a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexanos 0-20% como eluyente para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 75B

3-(1-benzhidril-1H-pirazol-4-il)-6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de tert-butilo

Una suspensión del EJEMPLO 30A (100 mg), el EJEMPLO 75A (77 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (7,47 mg), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (7,16 mg) y fosfato de potasio (104 mg) en tetrahidrofurano (1,5 mL) y agua (0,500 mL) se calentó bajo condiciones de microondas (Biotage) a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se separó, se secó y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexanos 10-60% como eluyente para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 75C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(difenilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

Una suspensión del EJEMPLO 75B (30 mg) y hidróxido de litio (2 mg) en tetrahidrofurano y metanol (2:1, 1 mL) se calentó a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se detuvo con HCl (0,2 mL, 1M), se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano 0-5% como eluyente para dar el compuesto del título. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 13,14 (s, 1H), 12,87 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,44 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 5H), 7,19 (d, 4H), 6,93 (t, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,86 (t, 2H), 2,99 (t, 1H).

EJEMPLO 76

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(morfolin-4-il)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 76A

4-(2-((4-bromo-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)morfolina

El compuesto del título se preparó utilizando 4-bromo-1H-pirazol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y (2-morfolinofenil)metanol en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 76B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-morfolinobencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 76A en lugar del EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

EJEMPLO 76C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(morfolin-4-il)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 76B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 - 7,51 (m, 2H), 7,36 (t, 2H), 7,24 - 7,32 (m, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 1H), 7,02 - 7,10 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,86 - 6,92 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,72 - 3,78 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 2,78 - 2,86 (m, 4H).

EJEMPLO 77

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(morfolin-4-il)-1-fenilpropil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 77A

1-(3,3-dimetoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol

A una solución de 1-bencil-1H-pirazol (0,653 g) en tetrahidrofurano (5 mL) enfriada a -78°C se agregó por goteo n-butillitio 1,6M (2,84 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos, y se agregó 2-cloro-1,1-dimetoxietano (0,517 mL), y la agitación se continuó durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente, y se detuvo con agua, se extrajo con éter, se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexanos 0-20% como eluyente para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 77B

4-bromo-1-(3,3-dimetoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 77A en lugar del EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

EJEMPLO 77C

3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-fenilpropanal

Una solución del EJEMPLO 77B (0,34 g) y ácido clorhídrico (2 mL) en tetrahidrofurano (3,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se usó en el siguiente paso sin purificación.

EJEMPLO 77D

4-(3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-fenilpropil)morfolina

Una suspensión del EJEMPLO 77C (150 mg), morfolina (0,117 mL), ácido acético (0,062 mL) y MP-$CNBH_3$ unida a un soporte sólido (Argonaut Technologies, 885 mg, 2,63 mmol/g) en diclorometano (4 mL) y metanol (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante RP HPLC ($CH_3CN$/agua/TFA 0,1% 30 - 100%) para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 77E

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(3-morfolino-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

Una suspensión del EJEMPLO 30A (100 mg), el EJEMPLO 77D (50 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (14 mg), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (24 mg) y fosfato de potasio (104 mg) en tetrahidrofurano (3 mL) y agua (1,5 mL) se calentó bajo 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 usando acetato de etilo/hexanos 10-60% como eluyente para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 77F

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[3-(morfolin-4-il)-1-fenilpropil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 77E en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,29 - 7,39 (m, 7H), 6,95 (d, 1H), 5,57 (dd, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,96 (d, 4H), 3,82 - 3,90 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,46 (d, 2H), 3,04 - 3,17 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 2,76 - 2,93 (m, 2H).

EJEMPLO 78

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 78A

4-((4-bromo-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando 4-bromo-1H-pirazol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 78B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 78A en lugar del EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

EJEMPLO 78C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 78B en lugar del EJEMPLO 75B en el EJEMPLO 75C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,58 - 13,32 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 - 7,51 (m, 1H), 7,39 - 7,44 (m, 1H), 7,36 (t, 2H), 6,93 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,80 - 4,04 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 2,69 (d, 2H), 1,86 - 2,02 (m, 1H), 1,45 (d, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,93 - 1,14 (m, 2H).

EJEMPLO 79

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-{2-[2-(morfolin-4-il)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 79A

1-(2-(benciloxi)bencil)-4-iodo-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando 3-metil-4-iodopirazol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 1-(benciloxi)-2-(bromometil)benceno en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 79B

2-((4-iodo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)fenol

En un balón de 20 mL, el EJEMPLO 79A (0,65 g) se agregó a diclorometano (5 mL) para dar una solución. La solución se enfrió a 0°C, y se agregó tribromoborano (1,7 mL, 1M en hexano) lentamente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se agregó metanol (10 mL) lentamente. El solvente se eliminó, y el residuo se recogió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía flash (Varian, columna Superflash SF25-40g), eluyendo con acetato de etilo/hexano 0-30% para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 79C

El EJEMPLO 79B (0,05 g), 2-(morfolino)etanol (0,03 g), azodicarboxilato de di-tert-butilo (0,06 g) y trifenilfosfina (0,1 g) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (Varian, columna Superflash SF25-40g), eluyendo con metanol en diclorometano 0-10% para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 79D

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-metil-1-(2-(2-morfolinoetoxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 79C en lugar del EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

EJEMPLO 79E

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-{2-[2-(morfolin-4-il)etoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 79D en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,84 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,03

(d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,36 (m, 6H), 7,08 (d, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,39 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,07 (d, 3H).

EJEMPLO 80

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(dimetilamino)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 80A

(2-(dimetilamino)fenil)metanol

En un balón de 250 mL, se agregaron (3-(dimetilamino)fenil)metanol (1 g) y paraformaldehído (2,5 g) a ácido acético (150 mL) para dar una suspensión. Se agregó cianoborohidruro de sodio (2,6 g) lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de concentración del solvente, se agregaron agua y acetato de etilo (1:1, 100 mL). Después de separación, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x 50 mL), $NaHCO_3$ acuoso saturado (2x 30 mL), y se secó sobre $Na_2SO_4$. Después de la filtración y concentración, el residuo se recogió en $CH_2Cl_2$ y el producto se purificó mediante cromatografía flash (Varian, columna Superflash SF40-80g), eluyendo con metanol/diclorometano 0-20%, para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 80B

2-((4-iodo-1H-pirazol-1-il)metil)-N,N-dimetilanilina

El compuesto del título se preparó utilizando 4-iodopirazol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y el EJEMPLO 80A en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 80C

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-(dimetilamino)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 80B en lugar del EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

EJEMPLO 80D

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(dimetilamino)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 80C en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,37 (m, 6H), 7,03 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,71 (s, 6H).

EJEMPLO 81

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-{2-[3-(morfolin-4-il)propoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 81A

4-(3-(2-((4-iodo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)fenoxi)propil)morfolina

El compuesto del título se preparó utilizando 3-morfolinopropan-1-ol en lugar de 2-morfolinoetanol en el EJEMPLO 79C.

EJEMPLO 81B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-metil-1-(2-(3-morfolinopropoxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 81A en lugar del EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

EJEMPLO 81C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-{2-[3-(morfolin-4-il)propoxi]bencil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 81B en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,44 (m, 9H), 6,95 (m, 3H), 6,60 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,95 (m, 4H), 3,57 (m, 4H), 3,36 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 2,07 (s, 3H).

EJEMPLO 82

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-metil-1-[(1-metilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 82A

(1-metilciclohexil)metanol

El compuesto del título se preparó utilizando ácido 1-metilciclohexancarboxílico en lugar de 4,4-difluorociclohexancarboxilato de etilo en el EJEMPLO 73A.

EJEMPLO 82B

1-((1-metilciclohexil)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 82A en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 1H-pirazol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 82C

4-bromo-5-metil-1-((1-metilciclohexil)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 82B en lugar del EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B y luego utilizando ese producto en lugar del EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

EJEMPLO 82D

5-metil-1-((1-metilciclohexil)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 82C en lugar del EJEMPLO 63C en el EJEMPLO 63D.

EJEMPLO 82E

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-metil-1-((1-metilciclohexil)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

Una mezcla del EJEMPLO 1D (0,240 g), el EJEMPLO 82D (0,135 g), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (0,012 g), fosfato de potasio (0,315 g) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,022 g) se agregaron a N,N-dimetilformamida (0,6 mL), dioxano (0,4 mL) y agua (0,2 mL). La reacción se desgasificó con nitrógeno, se selló y se calentó a 110°C. Después de 3 horas la reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL). La reacción se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexanos 5% a 45% a lo largo de 30 minutos dio el compuesto del título.

EJEMPLO 82F

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-metil-1-[(1-metilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 82E en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,85 (dt, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,45 - 7,30 (m, 5H), 7,01 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,89 (m, 4H), 3,12 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,49 (m, 10H), 0,96 (s, 3H).

EJEMPLO 83

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 83A

4,4-dimetil-2-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclohex-1-enecarboxilato de metilo

A una suspensión de NaH lavado con hexano (17 g) en diclorometano (700 mL) se agregó 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona (38,5 g) por goteo a 0°C. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se enfrió a –78°C y se agregó anhídrido trifluoroacético (40 mL). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($Na_2SO_4$), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 83B

2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enecarboxilato de metilo

El EJEMPLO 83A (62,15 g), ácido 4-clorofenilborónico (32,24 g), CsF (64 g) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (2 g) en 2:1 dimetoxietano /metanol (600 mL) se calentaron a 70°C durante 24 horas. La mezcla se concentró. Se agregó éter dietílico (4x 200 mL) y la mezcla se filtró. La solución en éter combinada se concentró para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 83C

(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metanol

A una mezcla de $LiBH_4$ (13 g), el EJEMPLO 83B (53,8 g) y éter (400 mL), se agregó metanol (25 mL) lentamente por medio de una jeringa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se detuvo con HCl 1N con enfriamiento con hielo. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter (3x 100 mL). Los extractos combinados se secaron ($Na_2SO_4$), se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexanos 0-30%.

EJEMPLO 83D

1-[2-(4-Cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

Se disolvieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (340 mg) y el EJEMPLO 83C (400 mg) en tolueno (12 mL). Se agregó cianometilentributilfosforano (462 mg), y la solución se mezcló a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos 10%.

EJEMPLO 83E

tert-butiléster de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 83D en lugar del EJEMPLO 58A en el EJEMPLO 58B.

EJEMPLO 83F

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 83E en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s ancho, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51-7,31 (m, 10H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,05 (s ancho, 2H), 1,88 (t, 2H), 1,36 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 84

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-5-etil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 84A

1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando (bromometil)ciclohexano en lugar de (bromometil)ciclopentano en el EJEMPLO 63A.

EJEMPLO 84B

1-(ciclohexilmetil)-5-etil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 84A en lugar del EJEMPLO 63A y etilo ioduro de en lugar de iodometano en el EJEMPLO 63B.

EJEMPLO 84C

4-bromo-1-(ciclohexilmetil)-5-etil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 84B en lugar del EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

EJEMPLO 84D

1-(ciclohexilmetil)-5-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El EJEMPLO 84C (225 mg) se colocó en un recipiente y se desgasificó con $N_2$. Se agregaron tetrahidrofurano (3 mL) y tolueno (2 mL) y la solución se enfrió a -78°C. Se agregó borato de triisopropilo (0,23 mL), y luego se agregó por goteo n-butillitio (2,3 M en hexanos, 0,6 mL) a lo largo de 5 minutos. La mezcla se agitó durante 10 minutos a -78°C y luego se agregó una solución desgasificada de pinacol (135 mg) en tetrahidrofurano (1 mL) durante 2 minutos. Después de agitar durante 10 minutos a -78°C, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Luego se agregó agua (0,07 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción cruda se concentró hasta secar para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 84E

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(ciclohexilmetil)-5-etil-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 84D en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 84F

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(ciclohexilmetil)-5-etil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 84E en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,87 (s, 1H), 12,61 - 12,90 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41 - 7,51 (m, 3H), 7,32 - 7,40 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,83 (d , 2H), 3,01 (t, 2H), 2,54 (q, 2H), 1,76 - 1,93 (m, 1H), 1,58 - 1,72 (m, 3H), 1,52 (d, 2H), 1,08 - 1,25 (m, 3H), 0,96 (t, 3H), 0,89 - 1,05 (m, 2H).

EJEMPLO 85

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[(1R,2R,5R)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-il]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 85A

1-(((1R,2R,5R)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-2-il)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando ((1R,2R,5R)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-2-il)metanol en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol y pirazol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 85B

1-(((1R,2R,5R)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-2-il)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 85A en lugar del EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B.

EJEMPLO 85C

4-bromo-1-(((1R,2R,5R)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-2-il)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 85B en lugar del EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

EJEMPLO 85D

1-(((1R,2R,5R)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-2-il)metil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 85C en lugar del EJEMPLO 84C en el EJEMPLO 84D.

EJEMPLO 85E

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(((1R,2R,5R)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-2-il)metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 85D en lugar del EJEMPLO 82D en el EJEMPLO 82E.

EJEMPLO 85F

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[(1R,2R,5R)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-il]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 85E en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 12,77 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (d, 2H), 3,84 (d, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,60 (t, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,41 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

EJEMPLO 86

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[(1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-il]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 86A

1-(((1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-2-il)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando ((1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-2-il)metanol en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol y pirazol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 86B

1-(((1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-2-il)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 86A en lugar del EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B.

EJEMPLO 86C

4-bromo-1-(((1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-2-il)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 86B en lugar del EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

EJEMPLO 86D

1-(((1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-2-il)metil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 86C en lugar del EJEMPLO 84C en el EJEMPLO 84D.

EJEMPLO 86E

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(((1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-2-il)metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

Un recipiente de reacción se cargó con el EJEMPLO 1D (200 mg), el EJEMPLO 86D (183 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (18,30 mg), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (10,34 mg) y $K_3PO_4$ (263 mg) y el recipiente se selló con un septum y se purgó con $N_2$. Una mezcla burbujeada de dioxano (1 mL) y agua (1,000 mL) se agregó a los reactivos desgasificados y la mezcla se calentó a 110ºC durante 5 horas. La mezcla de reacción se particionó entre agua (15 mL) y acetato de etilo (3x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó ($Na_2SO_4$), se filtró, y se concentró. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía flash (gradiente de acetato de etilo/ hexanos 0 a 50%).

EJEMPLO 86F

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[(1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-il]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 85E en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. 1H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 12,56 - 13,01 (s ancho, 1H), 8,04 (d , 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,40 - 7,52 (m, 3H), 7,30 - 7,40 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,91 - 4,09 (m, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,51 - 2,60 (m, 1H), 2,21 - 2,36 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,68 - 1,98 (m, 5H), 1,54 (s, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,85 (d, 1H).

EJEMPLO 87

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(2-metilpropil)ciclohexil]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 87A

(1-isobutilciclohexil)metanol

A una solución de diisopropilamida de litio (2,0 M, 7,74 mL) a -78°C se agregó ciclohexancarboxilato de metilo (2,0 g) por goteo como una solución en tetrahidrofurano (20 mL). Después de agitar durante 30 minutos, se agregó 1-iodo-2-metilpropano (1,956 mL) por goteo como una solución en tetrahidrofurano (1 mL). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se detuvo con HCl 1N (25 mL) y se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con éter dietílico (50 mL). La fase etérea se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en éter dietílico (25 mL) y se agregó hidruro de litio y aluminio (1,0M en tetrahidrofurano, 16,88 mL) por goteo. Después de agitar durante

la noche, la reacción se detuvo con agua (0,65 mL), NaOH acuoso 15% (0,65 mL), más agua (1,95 mL), luego se agregó sulfato de magnesio y la reacción se filtró y se concentró. El residuo volvió a cargarse sobre gel de sílice y se eluyó usando un gradiente de acetato de etilo/hexanos 3% a 20% para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 87B

1-((1-isobutilciclohexil)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 87A en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 87C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(2-metilpropil)ciclohexil]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El EJEMPLO 1D (0,150 g), el EJEMPLO 87B (0,119 g), dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,019 g) y carbonato de cesio (0,259 g) se agitaron en N,N-dimetilformamida (0,45 mL), dioxano (0,3 mL) y agua (0,15 mL) en un reactor de microondas a 120°C durante 15 minutos. La reacción volvió a cargarse sobre gel de sílice y se eluyó usando un gradiente de 5% a 50%. El éster correspondiente se recogió, se trató con diclorometano (0,5 mL) y TFA (0,5 mL) y se agitó durante la noche. La reacción se concentró, se cargó sobre gel de sílice y se eluyó usando un gradiente de metanol/diclorometano 0,25% a 2,5% para dar el compuesto del título. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 13,19 - 12,64 (m, 2H), 8,08 - 8,00 (m, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,66 - 7,57 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,37 (d, 3H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 1,90 - 1,68 (m, 1H), 1,28 (m, 10H), 1,19 - 1,09 (m, 2H), 0,91 (d, 6H).

EJEMPLO 88

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(2-metoxietil)ciclohexil]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 88A

1-(2-metoxietil)ciclohexancarboxilato de metilo

A una solución fría (-78°C) de diisopropilamida de litio (2,0 M, 20 mL) en tetrahidrofurano (20 mL) se agregó ciclohexancarboxilato de metilo (5,0 g) en tetrahidrofurano (30 mL). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y se agregó una solución de 1-bromo-2-metoxietano (5,86 g) en tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla se agitó durante la noche y la temperatura se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se detuvo con $NH_4Cl$ acuoso y se extrajo con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua (3x), salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. La filtración y evaporación del solvente dieron un producto crudo el cual se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

EJEMPLO 88B

(1-(2-metoxietil)ciclohexil)metanol

Una solución del EJEMPLO 88A (7,0 g) en éter dietílico (30 mL) se agregó por goteo a una suspensión de $LiAlH_4$ (1,32 g) en éter dietílico (50 mL). Una vez completa la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante 90 minutos. Luego se enfrió a 0°C y se agregó NaOH 2N (50 mL) lentamente. Luego de haber aparecido un semisólido en el fondo del recipiente, se agregó acetato de etilo (300 mL) y la mezcla se agitó enérgicamente durante 30 minutos. La fase transparente superior se decantó y se agregó más acetato de etilo (200 mL) a la mezcla y se agitó durante otros 15 minutos. La fase orgánica superior se decantó y se combinó con la anterior. Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con NaOH acuoso 2N, agua, salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. La filtración y evaporación del solvente dieron el compuesto del título.

EJEMPLO 88C

1-((1-(2-metoxietil)ciclohexil)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 88B en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 88D

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(2-metoxietil)ciclohexil]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

A una mezcla del EJEMPLO 1D (162 mg) y el EJEMPLO 88C (100 mg) en dioxano (9 mL) se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (17 mg) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 mL). La mezcla se purgó con argón y se agitó a 120°C en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. La filtración y evaporación del solvente dieron un producto crudo el cual se cargó en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo en diclorometano 20% para dar un producto que se disolvió en diclorometano (3 mL) y TFA (3 mL) y se agitó durante la noche. Después de la evaporación del solvente, el residuo se cargó en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con metanol en diclorometano 5% para dar el ácido puro. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,43 (m, 6H), 6,94 (d, 2H), 4,94 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,00 (t, 2H), 1,38 (m, 12H).

EJEMPLO 89

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(2-metoxietoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 89A

4-iodo-1-(2-(2-metoxietoxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando 2-metoxietanol en lugar de 2-morfolinoetanol en el EJEMPLO 79C.

EJEMPLO 89B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-(2-metoxietoxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 89A en lugar del EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

EJEMPLO 89C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(2-metoxietoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 89B en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,35 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,69 (t, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,02 (t, 2H), 2,10 (s, 3H).

EJEMPLO 90

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(2-metoxietil)ciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 90A

1-((1-(2-metoxietil)ciclohexil)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 88B en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol y pirazol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 90B

1-((1-(2-metoxietil)ciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 90A en lugar del EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B.

EJEMPLO 90C

4-iodo-1-((1-(2-metoxietil)ciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 90B en lugar del EJEMPLO 65E en el EJEMPLO 65F.

EJEMPLO 90D

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(2-metoxietil)ciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando primero el EJEMPLO 90C en lugar del EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E, y luego utilizando el producto de esa reacción en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,40 (m, 8 H), 7,29 (s, 1H), 6,96 (d, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,88 (m, 4H), 3,37 (t, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,59 (t, 2H), 1,34 (m, 10 H).

EJEMPLO 91

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1R,2R,4R)-biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-ilmetil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 91A

1-((1R,2R,4R)-biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-ilmetil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando (1R,2R,4R)-biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-ilmetanol en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol y pirazol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 91B

1-((1R,2R,4R)-biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-ilmetil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 91A en lugar del EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B.

EJEMPLO 91C

1-((1R,2R,4R)-biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-ilmetil)-4-bromo-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 91B en lugar del EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

EJEMPLO 91D

1-((1R,2R,4R)-biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-ilmetil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 91C en lugar del EJEMPLO 84C en el EJEMPLO 84D.

EJEMPLO 91E

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((1R,2R,4R)-biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-ilmetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 91D en lugar del EJEMPLO 86D en el EJEMPLO 86E.

EJEMPLO 91F

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1R,2R,4R)-biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-ilmetil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 91E en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,84 (s, 1H), 12,56 - 13,05 (s ancho, 1H), 7,79 (d, 1H) 8,04 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 2H), 7,32 - 7,40 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,25 (dd, 1H), 6,08 (dd, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,76 (dd, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,01 (t, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,54 - 2,59 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,75 - 1,85 (m, 1H), 1,33 (dd, 1H), 1,20 - 1,26 (m, 1H), 0,59 - 0,67 (m, 1H).

EJEMPLO 92

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(3,3-dimetilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 92A

(3,3-dimetilciclohexil)metanol

A una suspensión de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (3,26 g) en tetrahidrofurano (20 mL) a 0°C se agregó n-butillitio (2,5 M, 5,94 mL) por goteo. La reacción se agitó durante 15 minutos, luego se agregó 3,3-dimetilciclohexanona (1,000 g) como una solución en tetrahidrofurano (3 mL) por goteo. Después de la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se diluyó con éter dietílico (50 mL) y se lavó con HCl acuoso 1N (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexanos 1% a 5% dio el viniléter. El material se disolvió en tetrahidrofurano (25 mL) y se agregó HCl (27,7 mL) y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con éter dietílico (50 mL) y se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (10 mL) y se agregó borhidruro de sodio (0,090 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se diluyó con éter dietílico (50 mL) y se lavó con HCl acuoso 1M (50 mL) y salmuera (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexanos 5% a 30% dio el compuesto del título.

EJEMPLO 92B

1-((3,3-dimetilciclohexil)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 92A en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 92C

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((3,3-dimetilciclohexil)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 92B en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 92D

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(3,3-dimetilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 92C en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,92 - 3,81 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 1,95 (s, 1H), 1,58 - 0,91 (m, 6H), 0,85 (m, 6H), 0,79 (d, 2H).

EJEMPLO 93

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-metoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 93A

1-(3-metoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando 1-bromo-2-metoxietano en lugar de 2-cloro-1,1-dimetoxietano en el EJEMPLO 77A.

EJEMPLO 93B

4-iodo-1-(3-metoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 93A en lugar del EJEMPLO 66B en el EJEMPLO 66C.

EJEMPLO 93C

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(3-metoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 93B en lugar del EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

EJEMPLO 93D

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(3-metoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 93C en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,39 - 7,44 (m, 1H), 7,25 - 7,39 (m, 7H), 6,94 (d, 1H), 5,51 (dd, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,09 - 3,24 (m, 5H), 2,99 (t, 2H), 2,53 - 2,62 (m, 1H), 2,24 - 2,38 (m, 1H).

EJEMPLO 94

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(4-metoxi-1-fenilbutil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 94A

1-(4-metoxi-1-fenilbutil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando 1-bromo-3-metoxipropano en lugar de 2-cloro-1,1-dimetoxietano en el EJEMPLO 77A.

EJEMPLO 94B

4-iodo-1-(4-metoxi-1-fenilbutil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 94A en lugar del EJEMPLO 65E en el EJEMPLO 65F.

EJEMPLO 94C

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(4-metoxi-1-fenilbutil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 94B en lugar del EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

EJEMPLO 94D

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(4-metoxi-1-fenilbutil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 94C en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44 - 7,52 (m, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,21 - 7,39 (m, 7H), 6,93 (d, 1H), 5,41 (dd, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,24 - 2,40 (m, 1H), 2,03 - 2,19 (m, 1 H). 1,27 - 1,47 (m, 2H).

EJEMPLO 95

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 95A

2-fenil-2-(1H-pirazol-1-il)acetato de metilo

El compuesto del título se preparó utilizando carbonato de dimetilo en lugar de 2-cloro-1,1-dimetoxietano en el EJEMPLO 77A.

EJEMPLO 95B

3-bromo-2-fenil-2-(1H-pirazol-1-il)acetato de metilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 95A en lugar del EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

EJEMPLO 95C

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 95B en lugar del EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

EJEMPLO 95D

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 95C en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,31 - 7,51 (m, 9H), 6,93 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,99 (t, 2H).

EJEMPLO 96

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-ciclohexil-1-feniletil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 96A

1-(2-ciclohexil-1-feniletil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando bromuro de ciclohexilmetilo en lugar de 2-cloro-1,1-dimetoxietano en el EJEMPLO 77A.

EJEMPLO 96B

1-(2-ciclohexil-1-feniletil)-3-iodo-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 96A en lugar del EJEMPLO 65E en el EJEMPLO 65F.

EJEMPLO 96C

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(2-ciclohexil-1-feniletil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 96B en lugar del EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

EJEMPLO 96D

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(2-ciclohexil-1-feniletil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 96C en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 - 7,52 (m, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,22 - 7,40 (m, 7H), 6,94 (d, 1H), 5,51 (dd, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,15 - 2,32 (m, 1H), 1,85 - 1,99 (m, 1H), 1,80 (d, 1H), 1,48 - 1,71 (m, 4H), 0,86 - 1,14 (m, 6H).

EJEMPLO 97

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(3-metoxipropil)ciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 97A

1-(3-metoxipropil)ciclohexancarboxilato de metilo

A una solución fría (-78°C) de diisopropilamida de litio (2,0 M, 12 mL) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó ciclohexancarboxilato de metilo (1,42 g) en tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y se agregó una solución de 1-bromo-3-metoxipropano (1,73 g) en tetrahidrofurano (10 mL) a la mezcla. La mezcla se agitó durante la noche y la temperatura se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se detuvo con $NH_4Cl$ acuoso y se extrajo con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua (3x), salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. La filtración y evaporación del solvente dieron el producto crudo el cual se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

EJEMPLO 97B

(1-(3-metoxipropil)ciclohexil)metanol

Una solución del EJEMPLO 97A (2,14 g) en éter dietílico (10 mL) se agregó por goteo a una suspensión de $LiAlH_4$ (0,380 g) en éter dietílico (20 mL). Una vez completa la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante 90 minutos, y luego se enfrió a 0 °C. Luego se agregó NaOH (2N, acuoso, 50 mL) lentamente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 mL) y se lavó con salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. La filtración y evaporación del solvente dieron el compuesto del título.

EJEMPLO 97C

1-((1-(3-metoxipropil)ciclohexil)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 97B en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol y pirazol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 97D

1-((1-(3-metoxipropil)ciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 97C en lugar del EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B.

EJEMPLO 97E

4-bromo-1-((1-(3-metoxipropil)ciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 97D en lugar del EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

EJEMPLO 97F

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(3-metoxipropil)ciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando primero el EJEMPLO 97E en lugar del EJEMPLO 86D en el EJEMPLO 86E, y luego utilizando el producto de esa reacción en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,41 (m, 6 H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 3H), 3,88 (m, 4H), 3,27 (t, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,30 (m, 14H).

EJEMPLO 98

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi]bencil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 98A

4-iodo-5-metil-1-(2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)bencil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando (3-metiloxetan-3-il)metanol en lugar de 2-morfolinoetanol en el EJEMPLO 79C.

EJEMPLO 98B

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{2-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi]bencil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando primero el EJEMPLO 98A en lugar del EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E, y luego utilizando el producto de esa reacción en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,36 (m, 3H), 7,22 (t, 1H), 6,97 (t, 2H), 6,82 (t, 1H), 6,47 (d, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,01 (t, 2H), 2,06 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

EJEMPLO 99

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-metil-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 99A

4-iodo-5-metil-1-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)bencil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en lugar de 2-morfolinoetanol en el EJEMPLO 79C.

EJEMPLO 99B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-metil-1-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 99A en lugar del EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

EJEMPLO 99C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-metil-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)bencil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 99B en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42 (m, 6H), 7,24 (t, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,85 (t, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (m, 7H), 3,32 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,36 (m, 2H).

EJEMPLO 100

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 100A

1-(2-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)bencil)-4-iodo-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando (1,4-dioxan-2-il)metanol en lugar de 2-morfolinoetanol en el EJEMPLO 79C.

EJEMPLO 100B

3-(1-(2-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)bencil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 100A en lugar del EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

EJEMPLO 100C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[2-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)bencil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 100B en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42 (m, 6H), 7,24 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,96 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,83 (m, 5H), 3,65 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,10 (s, 3H).

EJEMPLO 101

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(2-metoxietoxi)ciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 101A

1-oxaespiro[2,5]octano

A una solución de ioduro de trimetilsulfonio (35,7 g) en DMSO seco (300 mL) se agregó ciclohexanona (9,82 g) con agitación. La mezcla se llevó bajo atmósfera de $N_2$ y se agregó una solución de tert-butóxido de potasio (16,83 g) en DMSO seco (200 mL) lentamente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo $N_2$. La mezcla de reacción se detuvo mediante la adición de agua (600 mL), y se extrajo con éter dietílico (3x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 101B

1-((4-iodo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclohexanol

A una solución de 4-iodo-5-metil-1H-pirazol (2,08 g) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se agregó el EJEMPLO 101A (3,1 g) y $Cs_2CO_3$ (5,34 g). La mezcla se agitó a 120°C durante 5 minutos en un reactor de microondas Biotage Initiator. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (400 mL) y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un producto crudo el cual se cargó en una columna de gel de sílice de 120 g y se eluyó con acetato de etilo en hexano 10% para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 101C

4-iodo-1-((1-(2-metoxietoxi)ciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

A una solución del EJEMPLO 101B (260 mg) en tetrahidrofurano (15 mL) se agregó NaH (97 mg). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó 1-bromo-2-metoxietano (564 mg) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla luego se agitó a reflujo durante 2 horas. Se agregaron hexametilfosforamida (5 mL) y más NaH (200 mg) a la mezcla y la mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. El residuo, después de la filtración y evaporación del solvente, se cargó en una columna de 40 g y se eluyó con acetato de etilo en hexano 20% para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 101D

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(2-metoxietoxi)ciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando primero el EJEMPLO 101C en lugar del EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E, y luego utilizando el producto de esa reacción en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,40 (m, 6 H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,46 (m, 4H), 3,25 (m, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,14 (m, 3H), 1,33 (m, 10 H).

EJEMPLO 102

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(4-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 102A

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-fenoxifenil)picolinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando ácido 4-fenoxifenilborónico en lugar de 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 102B

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(4-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 102A en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,31 - 7,50 (m, 8H), 7,15 (t, 1H), 6,97 - 7,05 (m, 5H), 4,98 (s, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,02 (t, 2H).

EJEMPLO 103

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(3-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 103A

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-fenoxifenil)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando ácido 3-fenoxifenilborónico en lugar de 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 103B

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(3-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 103A en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,33 - 7,50 (m, 7H), 7,08 - 7,17 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,90 - 6,99 (m, 3H), 4,98 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,01 (t, 2H).

EJEMPLO 104

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(4-nitrofenoxi)fenil]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 104A

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-bromopicolinato de metilo

El compuesto del título se preparó utilizando 3-bromo-6-cloropicolinato de metilo en lugar de 3-bromo-6-cloropicolinato de tert-butilo en el EJEMPLO 1D.

EJEMPLO 104B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-nitrofenoxi)fenil)picolinato de etilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 104A en lugar del EJEMPLO 1D y ácido 3-(4-nitrofenoxi)fenilborónico en lugar de 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 104C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(4-nitrofenoxi)fenil]piridin-2-carboxílico

A una solución a temperatura ambiente del EJEMPLO 104B (75 mg) en tetrahidrofurano (1,5 mL) y agua (0,5 mL) se agregó LiOH $H_2O$ (13 mg). La reacción se agitó durante la noche, se diluyó con 2 mL de agua y 2 mL de acetato de etilo, y se acidificó a pH ~3 con solución acuosa de HCl 10%. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 8 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,26 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,43 (m, 5H), 7,26 (d, 1H), 7,14 (m, 4H), 7,00 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,01 (t, 2H).

EJEMPLO 105

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(4-clorofenoxi)fenil]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 105A

2-(3-(4-clorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Se agitó 3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (0,23 g), acetato de cobre(II) (0,19 g), trietilamina (0,218 g) y ácido 4-clorofenilborónico (0,237 g) a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se retiró por filtración, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (Varian, columna Superflash SF25-40 g), eluyendo con acetato de etilo/hexano 0-25%, para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 105B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-clorofenoxi)fenil)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 105A en lugar de 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 105C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(4-clorofenoxi)fenil]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 105B en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,41 (m, 7H), 7,05 (m, 6H), 4,98 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,01 (t, 2H).

EJEMPLO 106

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(3-bencilfenil)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 106A

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-bencilfenil)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando ácido 3-bencilfenilborónico en lugar de 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 106B

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(3-bencilfenil)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 106A en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,87 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,41 - 7,50 (m, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 2H), 7,20 - 7,31 (m, 6H), 7,12 - 7,19 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,86 - 3,96 (m, 4H), 3,01 (t, 2H).

EJEMPLO 107

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexilmetil)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 107A

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-cloro-2-metilfenil)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando ácido 3-cloro-2-metilfenilborónico en lugar de 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 107B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(ciclohexilmetil)-2-metilfenil)picolinato de tert-butilo

Una mezcla del EJEMPLO 107A (60 mg), diciclohexil(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)fosfina (RuPhos, 4,58 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (2,25 mg) en tetrahidrofurano (0,5 mL) y 1-metil-2-pirrolidinona (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos burbujeando $N_2$ a través de la mezcla de reacción. A esta solución se agregó bromuro de (ciclohexilmetil)zinc(II) 0,5 M (0,393 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción en un tubo sellado se calentó en un baño de aceite precalentado a 100°C durante la noche y se enfrió. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se diluyó con diclorometano. La fase en diclorometano se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash, y se eluyó con acetato de etilo en diclorometano 5% para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 107C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexilmetil)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 107B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,42 - 7,49 (m, 3H), 7,32 - 7,40 (m, 2H), 7,02 - 7,06 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 4,98 (d, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,40 - 1,70 (m, 7H), 0,91 - 1,26 (m, 6H).

EJEMPLO 108

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(4-metil-3-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 108A

4-bromo-1-metil-2-fenoxibenceno

Una mezcla de 5-bromo-2-metilfenol (1,0 g), ácido fenilborónico (1,30 g), $Cu(OAc)_2$ (0,97 g), y trietilamina (2,98 mL) en diclorometano (50 mL) se agitó durante 4 días. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó cuatro veces con solución acuosa de NaOH 1M y una vez con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró. El producto crudo se cromatografió sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos 2% para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 108B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-metil-3-fenoxifenil)picolinato de tert-butilo

Una mezcla del EJEMPLO 30A (172 mg), el EJEMPLO 108A (74 mg), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (10 mg) en dioxano (6 mL) y solución acuosa de $Na_2CO_3$ 2M (3 mL) se agitó a 60°C durante 18 horas. La mezcla se cromatografió sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos 2-20% para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 108C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(4-metil-3-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 108B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo- $d_6$) δ ppm 12,85 (s ancho, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 3H), 7,25 (dd, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,88 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,16 (s, 3H).

EJEMPLO 109

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-5-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 109A

2-bromo-1-metil-4-fenoxibenceno

El compuesto del título se preparó utilizando 3-bromo-4-metilfenol en lugar de 5-bromo-2-metilfenol en el EJEMPLO 108A.

EJEMPLO 109B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(2-metil-5-fenoxifenil)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 109A en lugar del EJEMPLO 108A en el EJEMPLO 108B.

EJEMPLO 109C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-5-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 109B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,55 (s ancho, 1H), 12,00 (s ancho, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,45 (dd, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,23 (dd, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,96 (m, 3H), 6,87 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,04 (s, 3H).

EJEMPLO 110

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 110A

1-bromo-2-metil-3-fenoxibenceno

El compuesto del título se preparó utilizando 3-bromo-2-metilfenol en lugar de 5-bromo-2-metilfenol en el EJEMPLO 108A.

EJEMPLO 110B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(2-metil-3-fenoxifenil)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 110A en lugar del EJEMPLO 108A en el EJEMPLO 108B.

EJEMPLO 110C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 110B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo- $d_6$) δ ppm 12,85 (s ancho, 1H), 12,00 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,47 (dd, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,24 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,01 (dd, 2H), 6,90 (m, 3H), 4,99 (s, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 1,90 (s, 3H).

EJEMPLO 111

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-4-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 111A

1-bromo-2-metil-4-fenoxibenceno

El compuesto del título se preparó utilizando 4-bromo-3-metilfenol en lugar de 5-bromo-2-metilfenol en el EJEMPLO 108A.

EJEMPLO 111B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(2-metil-4-fenoxifenil)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 111A en lugar del EJEMPLO 108A en el EJEMPLO 108B.

EJEMPLO 111C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-4-fenoxifenil)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 111B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo- $d_6$) δ ppm 12,85 (s ancho, 1H), 12,00 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,32-7,51 (m, 7H), 7,14 (t, 1H), 7,03 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 1,91 (s, 3H).

EJEMPLO 112

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexilmetoxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 112A

1-Bromo-3-ciclohexilmetoxi-2-metil-benceno

El compuesto del título se preparó utilizando ciclohexilmetanol en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 3-bromo-2-metilfenol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 112B

tert-butiléster de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexilmetoxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

El EJEMPLO 30A (125 mg), el EJEMPLO 112A (87 mg), trans-diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II) (29 mg), y carbonato de cesio (266 mg) se agregaron a un vial de microondas. Se agregaron N,N-dimetilformamida (0,9 mL), 1,4-dioxano (0,6 mL), y agua (0,3 mL). El vial se colocó en un reactor de microondas y se sometió a 120°C durante 15 minutos. La solución luego se agregó a agua y se extrajo con acetato de etilo en hexanos 30%. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos 30%.

EJEMPLO 112C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexilmetoxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 112B en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,50-7,32 (m, 5H), 7,08 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,77 (d, 2H), 3,03 (t, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,88-1,62 (m, 6H), 1,31-1,03 (m, 5H).

EJEMPLO 113

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[4-(ciclohexiloxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 113A

1-bromo-4-ciclohexiloxi-2-metil-benceno

El compuesto del título se preparó utilizando ciclohexanol en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 4-bromo-3-metilfenol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 113B

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[4-(ciclohexiloxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico tert-butiléster de

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 113A en lugar del EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

EJEMPLO 113C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[4-(ciclohexiloxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 113B en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-d $_6$) δ ppm 12,86 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51-7,34 (m, 5H), 6,97-6,89 (m, 2H), 6,79 (dd, 1H), 6,71 (dd, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,78-1,62 (m, 2H), 1,58-1,20 (m, 6H).

EJEMPLO 114

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexiloxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 114A

1-bromo-3-ciclohexiloxi-2-metil-benceno

El compuesto del título se preparó utilizando ciclohexanol en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 3-bromo-2-metilfenol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 114B

tert-butiléster de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexiloxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 114A en lugar del EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

EJEMPLO 114C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexiloxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 114B en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-d $_6$) δ ppm 12,85 (s ancho, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51-7,32 (m, 5H), 7,07 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,92 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,77-1,63 (m, 2H), 1,57-1,26 (m, 6H).

EJEMPLO 115

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[4-(ciclohexilmetoxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 115A

1-Bromo-4-ciclohexilmetoxi-2-metil-benceno

El compuesto del título se preparó utilizando ciclohexilmetanol en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 4-bromo-3-metilfenol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 115B

tert-butiléster de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[4-(ciclohexilmetoxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 115A en lugar del EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

EJEMPLO 115C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[4-(ciclohexilmetoxi)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 115B en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51-7,32 (m, 5H), 6,96 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,75 (d, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,87-1,59 (m, 6H), 1,31-1,00 (m, 5H).

EJEMPLO 116

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-ciano-3-(ciclohexiloxi)fenil]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 116A

2-bromo-6-(ciclohexiloxi)benzonitrilo

A una solución de ciclohexanol (0,275 g) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se agregó hidruro de sodio (60%, 0,069 g). Después de 30 minutos, se agregó 2-bromo-6-fluorobenzonitrilo (0,500 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL), se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexanos 3% a 10% dio el compuesto del título.

EJEMPLO 116B

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-ciano-3-(ciclohexiloxi)fenil]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando primero el EJEMPLO 116A en lugar del EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B, y luego utilizando el producto de esa reacción en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,79 (s, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,51 - 7,31 (m, 4H), 7,21 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,59 (s, 1H), 3,97 (d, 2H), 3,04 (s, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,71 (s, 2H), 1,62 - 1,26 (m, 6H).

EJEMPLO 117

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-cloro-3-(ciclohexiloxi)fenil]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 117A

1-bromo-2-cloro-3-(ciclohexiloxi)benceno

El compuesto del título se preparó utilizando en lugar de ciclohexanol en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 3-bromo-2-clorofenol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 117B

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-cloro-3-(ciclohexiloxi)fenil]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando primero el EJEMPLO 117A en lugar del EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B, y luego utilizando el producto de esa reacción en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,79 (s, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,51 - 7,31 (m, 4H), 7,21 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,59 (s, 1H), 3,97 (d, 2H), 3,04 (s, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,71 (s, 2H), 1,62 - 1,26 (m, 6H).

EJEMPLO 118

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexilamino)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 118A

(3-Bromo-2-metil-fenil)-ciclohexil-amina

El compuesto del título se preparó utilizando ciclohexanona en lugar del EJEMPLO 64B y 3-bromo-2-metilanilina en lugar de dimetilamina en el EJEMPLO 68A.

EJEMPLO 118B

tert-butiléster de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexilamino)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 118A en lugar del EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

EJEMPLO 118C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexilamino)-2-metilfenil]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 118B en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s ancho, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,50-7,32 (m, 6H), 7,26-7,10 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,29 (s ancho, 1H), 3,03 (t, 2H), 2,08-1,83 (m, 2H), 1,96 (s ancho, 3H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 1H), 1,45-1,15 (m, 5H).

EJEMPLO 119

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexiloxi)-2-fluorofenil]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 119A

1-Bromo-3-ciclohexiloxi-2-fluoro-benceno

El compuesto del título se preparó utilizando ciclohexanol en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 3-bromo-2-fluorofenol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 119B

tert-butiléster de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexiloxi)-2-fluorofenil]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 119A en lugar del EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

EJEMPLO 119C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexiloxi)-2-fluorofenil]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 119B en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-d $_6$) δ ppm 12,85 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,51-7,32 (m, 5H), 7,15-6,99 (m, 2H), 6,80 (td, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,94 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 2H), 1,58-1,22 (m, 6H).

EJEMPLO 120

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 120A

1-Bromo-3-ciclohexiloxi-2-trifluorometil-benceno

Se agregó ciclohexanol (214 mg) a N,N-dimetilacetamida (10 mL), y se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 86 mg). La solución se mezcló a temperatura ambiente durante 15 minutos después de lo cual se agregó 1-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)benceno (400 mg). La solución luego se calentó a 100°C durante 1 hora. La solución se enfrió, se agregó a agua, y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El material filtrado se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos 5%.

EJEMPLO 120B

tert-butiléster de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 120A en lugar del EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

EJEMPLO 120C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[3-(ciclohexiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 120B en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-d $_6$) δ ppm 12,85 (s ancho, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,50-7,32 (m, 6H), 7,22 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,57 (m, 1H), 3,94 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,78-1,63 (m, 2H), 1,60-1,18 (m, 6H).

EJEMPLO 121

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{3-[(3,3-dimetilciclohexil)oxi]-2-metilfenil}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 121A

1-bromo-3-(3,3-dimetil-ciclohexiloxi)-2-metil-benceno

El compuesto del título se preparó utilizando 3,3-dimetilciclohexanol en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 3-bromo-2-metilfenol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 121B

tert-butiléster de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{3-[(3,3-dimetilciclohexil)oxi]-2-metilfenil}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 121A en lugar del EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

EJEMPLO 121C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{3-[(3,3-dimetilciclohexil)oxi]-2-metilfenil}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 121B en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s ancho, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,56-7,32 (m, 5H), 7,08 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,92 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,69-1,45 (m, 2H), 1,37-1,20 (m, 2H), 0,96 (s, 6H).

EJEMPLO 122

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 122A

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-etinilpicolinato de tert-butilo

A un recipiente para presión de 50 mL se agregó el EJEMPLO 1D (1,0 g), etiniltrimetilsilano (2,50 mL), y trietilamina (1,23 mL) en tetrahidrofurano (18 mL). Se agregaron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,124 g) y CuI (0,034 g), y el recipiente se purgó con nitrógeno y se selló. La reacción se calentó a 85°C durante 36 horas, se enfrió y se pasó a través de un tapón de gel de sílice. Después de enjuagar el gel de sílice con diclorometano, los materiales filtrados combinados se concentraron por evaporación por rotación, se recogió en tetrahidrofurano (20 mL). Se agregó fluoruro de tetra-*n*-Butilamonio (1M en tetrahidrofurano, 1,48 mL) por goteo a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar durante 2 horas. Se agregó solución acuosa saturada de $NH_4Cl$ y la porción acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna en fase regular (Analogix, acetato de etilo en hexanos 0-100%) para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 122B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)picolinato de tert-butilo

En un vial de 4 mL se agregó el EJEMPLO 122A (30 mg), bromuro de bencilo (10,05 mg), y $NaN_3$ (4,58 mg) en N,N-dimetilformamida (0,5 mL) y agua (0,12 mL). Se agregó ascorbato de sodio (1,7 mg) y sulfato de cobre (II) pentahidrato (0,733 mg) y la mezcla se calentó a 70°C durante la noche, se enfrió, y se sometió a cromatografía por cromatografía flash en columna en fase regular (Analogix, acetato de etilo en hexanos 0-100%) para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 122C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-carboxílico

En un balón de 10 mL se agregó el EJEMPLO 122B (150 mg) en diclorometano (2,3 mL). Se agregó TFA (1,2 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Los materiales volátiles se eliminaron bajo una corriente de $N_2$. El residuo se colocó en alto vacío durante 1 hora y luego se purificó por

cromatografía flash en columna en fase regular (Analogix, acetato de etilo en hexanos 0-100%) para dar el compuesto del título. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 13,07 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51 – 7,27 (m, 9H), 6,98 (d, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,01 (t, 2H).

EJEMPLO 123

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-bencil-5-(etoxicarbonil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 123A

1-bencil-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Se trató 5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (1,1 g) y bromuro de bencilo (1,35 g) en N,N-dimetilformamida (30 mL) con NaH (95%, 0,5 g) durante la noche. La reacción se detuvo con agua helada. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 123B

1-bencil-4-iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

A una solución del EJEMPLO 123A (564 mg) en acetona (8 mL) a 0°C se agregó N-iodosuccinimida (600 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash, y se eluyó con diclorometano en hexano 50% para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 123C

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-bencil-5-(etoxicarbonil)-2-metil-1H-pirrol-3-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 123B en lugar del EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

EJEMPLO 123D

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-bencil-5-(etoxicarbonil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 123C en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,27 - 7,40 (m, 4H), 7,22 (t, 1H), 6,91 - 6,96 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,12 (q, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,19 (t, 3H).

EJEMPLO 124

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-5-carboxi-2-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

El EJEMPLO 123D (30 mg) en tetrahidrofurano (3 mL) y metanol (3 mL) se trató con NaOH acuoso 2N (3 mL) durante la noche. La mezcla se acidificó a pH 5 con HCl acuoso 1M y se concentró. El residuo se purificó mediante RP-HPLC para dar el compuesto del título. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,41 - 7,53 (m, 3H), 7,27 - 7,39 (m, 4H), 7,22 (t, 1H), 6,91 - 6,97 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 1,99 (s, 3H).

EJEMPLO 125

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 125A

1-bencil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol

El compuesto del título se preparó utilizando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y bromuro de bencilo en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 125B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-bencil-1H-pirrol-3-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 125A en lugar de 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 125C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 125B en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,23 (m, 3H), 6,96 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,19 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,84 (t, 2H), 2,99 (t, 2H).

EJEMPLO 126

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 126A

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-tosil-1H-pirrol-3-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol en lugar de 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 126B

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 126A en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,78 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,41 (m, 9H), 6,90 (d, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,37 (s, 3H).

EJEMPLO 127

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-benzoil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 127A

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-benzoil-1H-pirrol-3-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando fenil(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-1-il)metanona en lugar de 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 127B

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-benzoil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 127A en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,70 (m, 8H), 7,38 (m, 6H), 6,94 (d, 1H), 6,57 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,01 (t, 2H).

EJEMPLO 128

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 128A

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando 1-(fenilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol en lugar de 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 128B

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 128A en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,83 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,76 (m, 3H), 7,63 (m, 3H), 7,41 (m, 6H), 6,91 (d, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 2,99 (t, 2H).

EJEMPLO 129

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-5-ciano-2-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 129A

ácido 1-bencil-4-iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

El EJEMPLO 123B (0,5 g) en tetrahidrofurano (20 mL) y metanol (10 mL) se trató con NaOH 2 N (10 mL) durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se acidificó a pH 5, se diluyó con agua (30 mL) y se concentró para eliminar el solvente orgánico. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 129B

1-bencil-4-iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

A una solución del EJEMPLO 129A (450 mg) en tetrahidrofurano (12 mL) a 0°C se agregó carbonildiimidazol (642 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó 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 dar el compuesto del título.

EJEMPLO 129C

1-bencil-4-iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

A una solución del EJEMPLO 129B (400 mg) en N,N-dimetilformamida (6 mL) y piridina (0,6 mL) a 0°C se agregó por goteo cloruro de oxalilo (0,31 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ saturado y agua extensivamente. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash, y se eluyó con diclorometano para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 129D

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-bencil-5-ciano-2-metil-1H-pirrol-3-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 129C en lugar del EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

EJEMPLO 129E

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-5-ciano-2-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 129D en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,41 - 7,50 (m, 2H), 7,28 - 7,40 (m, 5H), 7,04 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,05 (s, 3H).

EJEMPLO 130

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-ciano-1-(ciclohexilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 130A

4-iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el EJEMPLO 123B, reemplazando el EJEMPLO 123A por 5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo.

EJEMPLO 130B

ácido 4-iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el EJEMPLO 129A y reemplazando el EJEMPLO 123B por el EJEMPLO 130A.

EJEMPLO 130C

4-iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el EJEMPLO 129B y reemplazando el EJEMPLO 129A por el EJEMPLO 130B.

EJEMPLO 130D

4-iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el EJEMPLO 129C, reemplazando el EJEMPLO 129B por el EJEMPLO 130C.

EJEMPLO 130E

1-(ciclohexilmetil)-4-iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

El EJEMPLO 130D (100 mg), (bromometil)ciclohexano (382 mg) y bromuro de tetrabutilamonio (159 mg) en N,N-dimetilformamida se trataron con hidruro de sodio (86 mg) y se agitó a 50°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 flash (diclorometano en hexanos 40%) para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 130F

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-ciano-1-(ciclohexilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 130E en lugar del EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

EJEMPLO 130G

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-ciano-1-(ciclohexilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 130F en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41 - 7,52 (m, 3H), 7,31 - 7,40 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,80 - 3,94 (m, 4H), 3,01 (t, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,45 - 1,77 (m, 6H), 1,10 - 1,24 (m, 3H), 0,94 - 1,06 (m, 2H).

EJEMPLO 131

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-2-metil-1-{[1-(piperidin-1-il)ciclohexil]metil}-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 131A

(1-(piperidin-1-il)ciclohexil)metanol

El compuesto del título se preparó utilizando ácido 1-fenilciclohexancarboxílico en lugar de ácido 1-(piperidin-1-il)ciclohexancarboxílico en el EJEMPLO 67A.

EJEMPLO 131B

4-iodo-5-metil-1-((1-(piperidin-1-il)ciclohexil)metil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 131A en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol y el EJEMPLO 130D en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 131C

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-ciano-2-metil-1-((1-(piperidin-1-il)ciclohexil)metil)-1H-pirrol-3-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 131B en lugar del EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B

EJEMPLO 131D

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-2-metil-1-{[1-(piperidin-1-il)ciclohexil]metil}-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 131C en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,33 - 7,40 (m, 2H), 6,97 (d, 2H), 4,90 - 5,06 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,02 (t, 2H), 1,92 - 2,20 (m, 7H), 1,57 - 1,93 (m, 6H), 1,19 - 1,55 (m, 5H).

EJEMPLO 132

ácido 6,6'-bis[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3,3'-bipiridin-2,2'-dicarboxílico

EJEMPLO 132A

6,6'-bis(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3,3'-bipiridin-2,2'-dicarboxilato de di-tert-butilo

El compuesto del título se aisló durante la síntesis del EJEMPLO 79D como subproducto.

EJEMPLO 132B

ácido 6,6'-bis[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3,3'-bipiridin-2,2'-dicarboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 132A en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,83 (br.s, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,40 (m, 10H), 6,97 (d, 2H), 4,97 (s, 4H), 3,92 (t, 4H), 3,01 (t, 4H).

EJEMPLO 133

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-bencil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 133A

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando clorhidrato de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en lugar del EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 75B.

EJEMPLO 133B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(2-bencil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)picolinato de tert-butilo

Una suspensión del EJEMPLO 133A (20 mg) , benzaldehído (6,58 µL), MP-$CNBH_3$ (100 mg, 2,47 mmol/g), ácido acético (2 µL) en diclorometano (2 mL)/metanol (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con metanol/diclorometano, se concentró y se purificó mediante RP HPLC (C8, $CH_3CN$/agua/TFA 0,1% 30 - 100%) para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 133C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-bencil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 133B en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,96 (s, 1H), 12,86 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,60 – 7,41 (m, 7H), 7,36 (m, 2H), 7,26 – 7,15 (m, 3H), 6,99 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,49 (d, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,43 – 3,28 (m, 2H), 3,10 (s, 2H), 3,02 (t, 2H).

EJEMPLO 134

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(2-metoxietil)cicloheptil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 134A

cicloheptancarboxilato de metilo

A una solución de 25,0 g de ácido cicloheptancarboxílico en metanol (300 mL) se agregó $H_2SO_4$ concentrado (0,5 g) y la mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo se diluyó con éter etílico (500 mL). La mezcla se lavó con agua y

salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 134B

1-(2-metoxietil)cicloheptancarboxilato de metilo

A una solución fría (-78°C) de diisopropilamida de litio (2,0M, 6 mL) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó el EJEMPLO 134A (1,60 g) en tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y se agregó una solución de 1-bromo-2-metoxietano (1,73 g) en tetrahidrofurano (10 mL) a la mezcla. La mezcla se agitó durante la noche y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se detuvo con $NH_4Cl$ acuoso, se extrajo con acetato de etilo (200 mL), se lavó con agua (3 veces) y salmuera, y se secó sobre $Na_2SO_4$. La filtración y concentración dio el producto crudo el cual se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

EJEMPLO 134C

(1-(2-metoxietil)cicloheptil)metanol

Una solución del EJEMPLO 134B (2,25 g) en éter dietílico (10 mL) se agregó por goteo a una suspensión de $LiAlH_4$ (0,40 g) en éter dietílico (20 mL). Una vez completa la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante 90 minutos, y se enfrió a 0°C. Se agregó NaOH acuoso (2N, 50 mL) lentamente. La mezcla luego se extrajo con acetato de etilo (300 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. La filtración y concentración dio el compuesto del título.

EJEMPLO 134D

1-((1-(2-metoxietil)cicloheptil)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 134C en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 1H-pirazol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 134E

1-((1-(3-metoxipropil)cicloheptil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 134D en lugar del EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B.

EJEMPLO 134F

4-iodo-1-((1-(2-metoxietil)cicloheptil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 134E en lugar del EJEMPLO 65E en el EJEMPLO 65F.

EJEMPLO 134G

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(2-metoxietil)cicloheptil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 134F en lugar del EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 75B, y luego utilizando ese producto en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1H$ RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,40 (m, 6H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,43 (m, 16H)

EJEMPLO 135

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 78B en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 13,06 (s, 1H), 12,86 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 1H), 7,45 – 7,30 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,05 (d, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,25 (d, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,84 (dd, 2H), 2,10 (dd, 1H), 1,66 (d, 2H), 1,33 (td, 2H).

EJEMPLO 136

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 136A

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando picolinaldehído en lugar de benzaldehído en el EJEMPLO 133B.

EJEMPLO 136B

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 136A en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 13,00 (s, 1H), 12,86 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,96 (td, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,68 – 7,56 (m, 3H), 7,55 – 7,42 (m, 3H), 7,36 (ddd, 2H), 7,21 (d, 3H), 7,00 (d, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,93 – 3,88 (m, 2H), 3,63 – 3,55 (m, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,02 (t, 2H).

EJEMPLO 137

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-(ciclohexilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 137A

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-[2-(ciclohexilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando ciclohexancarbaldehído en lugar de benzaldehído en el EJEMPLO 133B.

EJEMPLO 137B

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[2-(ciclohexilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 137A en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,97 (s, 1H), 12,87 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 2H), 7,52 – 7,42 (m, 2H), 7,36 (ddd, 2H), 7,22 (s, 3H), 7,00 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,58 (d, 1H), 4,30 (dd, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,55 (d, 2H), 3,40 – 3,25 (m, 2H), 3,18 (s, 1H), 3,12 – 2,98 (m, 4H), 1,96 – 1,55 (m, 6H), 1,32 – 1,12 (m, 2H), 1,09 – 0,89 (m, 2H).

EJEMPLO 138

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2'-(ciclohexiloxi)-3'-metil-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

EJEMPLO 138A

2-(ciclohexiloxi)-4-iodo-3-metilpiridina

Se trató ciclohexanol (0,501 g) en tetrahidrofurano (3,5 mL) con NaH (0,1 g) hasta haber cesado la evolución de gas. Se agregó 2-fluoro-4-iodo-3-metilpiridina (0,237 g) en tetrahidrofurano (1,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y se detuvo con hielo-agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa, y se eluyó con éter de petróleo para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 138B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2'-(ciclohexiloxi)-3'-metil-3,4'-bipiridin-2-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 138A en lugar del EJEMPLO 1D y el EJEMPLO 30A en lugar del EJEMPLO 82D en el EJEMPLO 82E.

EJEMPLO 138C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2'-(ciclohexiloxi)-3'-metil-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 138B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 7,86-7,88 (m, 1H), 7,73-7,74 (m, 1H), 7,23-7,48 (m, 7H), 6,95 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 5,04-5,12 (m, 3H), 3,90-3,93 (m, 2H), 3,10-3,13 (m, 2H), 1,86-1,90 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,66-1,68 (m, 2H), 1,17-1,50 (m, 6H).

EJEMPLO 139

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2'-(ciclohexiloxi)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

EJEMPLO 139A

2-(ciclohexiloxi)-4-iodopiridina

El compuesto del título se preparó utilizando 2-fluoro-4-iodo-piridina en lugar de 2-fluoro-4-iodo-3-metilpiridina en el EJEMPLO 138A.

EJEMPLO 139B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2'-(ciclohexiloxi)-3,4'-bipiridin-2-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 139A en lugar del EJEMPLO 1D y el EJEMPLO 30A en lugar del EJEMPLO 82D en el EJEMPLO 82E.

EJEMPLO 139C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2'-(ciclohexiloxi)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 139B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,89 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,01 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,02(s, 2H), 1,95-1,98 (m, 2H), 1,71-1,78 (m, 2H), 1,54-1,56 (m, 1H), 1,35-1,45 (m, 4H), 1,23-1,30 (m, 1H).

EJEMPLO 140

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2'-fenoxi-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

EJEMPLO 140A

4-iodo-2-fenoxipiridina

Se trató fenol (0,464 g) en N,N-dimetilformamida (5 mL) con hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0,057 g). Después de haber cesado la evolución de gas, se agregó 2-fluoro-4-iodopiridina (0,22 g) lentamente a la solución. La mezcla se calentó a 100°C durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno, se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaOH acuoso. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1).

EJEMPLO 140B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2'-fenoxi-3,4'-bipiridin-2-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 140A en lugar del EJEMPLO 1D y el EJEMPLO 30A en lugar del EJEMPLO 82D en el EJEMPLO 82E.

EJEMPLO 140C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2'-fenoxi-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 140B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,89 (s, 1H), 8,03-8,12 (m, 2H), 7,78 (t, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,34-7,49 (m, 6H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,13(d, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,95-5,06 (m, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,01-3,04 (m, 2H).

EJEMPLO 141

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 141A

1-bencil-3-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A una solución de 3-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (500 mg) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agregó NaH (70 mg). La mezcla se agitó durante 50 minutos, y se agregó (bromometil)benceno (0,290 mL) por goteo. La reacción se agitó durante 48 horas y se detuvo mediante la adición de agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante la cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano a acetato de etilo 2:1, para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 141B

1-bencil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 141A en lugar del EJEMPLO 84C en el EJEMPLO 84D.

EJEMPLO 141C

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-bencil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 141B en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 141D

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 141C en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ□ppm 12,86 (v s ancho, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,40-7,20 (m, 7H), 7,12 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,92 (t ancho, 2H), 3,03 (t ancho, 2H).

EJEMPLO 142

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-fenoxi-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

EJEMPLO 142A

4-iodo-3-metil-2-fenoxipiridina

El compuesto del título se preparó utilizando fenol en lugar de ciclohexanol en el EJEMPLO 138A.

EJEMPLO 142B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3'-metil-2'-fenoxi-3,4'-bipiridin-2-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 142A en lugar del EJEMPLO 1D y el EJEMPLO 30A en lugar del EJEMPLO 82D en el EJEMPLO 82E.

EJEMPLO 142C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-fenoxi-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 142B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 7,88 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,28-7,32 (m, 4H), 7,24-7,28 (m, 3H), 7,05-7,10 (m, 3H), 6,97 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,09-5,13 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

EJEMPLO 143

6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-[metil(fenil)amino]-3,4'-bipiridin-2-carboxílico ácido

EJEMPLO 143A

4-iodo-N,3-dimetil-N-fenilpiridin-2-amina

Se calentó 2-Fluoro-4-iodo-3-metilpiridina (700 mg) en N-metilanilina (2,5 mL) a 180ºC en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 18 horas. La mezcla de reacción volvió a cargarse sobre un cartucho de gel de sílice, y se eluyó con 0 - 100% diclorometano en hexanos para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 143B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3'-metil-2'-(metil(fenil)amino)-3,4'-bipiridin-2-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 143A en lugar del EJEMPLO 1D y el EJEMPLO 30A en lugar del EJEMPLO 82D en el EJEMPLO 82E.

EJEMPLO 143C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-[metil(fenil)amino]-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 143B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,24 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,32-

7,41 (m, 4H), 7,19-7,29 (m, 3H), 7,13-7,15 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,71-6,77 (m, 4H), 5,07-5,13 (m, 2H), 3,80-3,83 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 1,64 (s, 3H).

EJEMPLO 144

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 144A

1-(metoximetil)ciclohexancarboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó utilizando éter bromometilmetílico en lugar de 1-bromo-2-metoxietano y ciclohexancarboxilato de metilo en lugar del EJEMPLO 134A en el EJEMPLO 134B.

EJEMPLO 144B

(1-(metoximetil)ciclohexil)metanol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 144A en lugar del EJEMPLO134B en el EJEMPLO 134C.

EJEMPLO 144C

1-((1-(metoximetil)ciclohexil)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 144B en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 1H-pirazol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 144D

1-((1-(metoximetil)ciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 144C en lugar del EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B.

EJEMPLO 144E

4-iodo-1-((1-(metoximetil)ciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 144D en lugar del EJEMPLO 65E en el EJEMPLO 65F.

EJEMPLO 144F

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 144E en lugar del EJEMPLO75A en el EJEMPLO 75B, y luego utilizando ese producto en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,54 (m, 8H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,03 (m, 4H), 1,23 (m, 10H).

EJEMPLO 145

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[3,3-dimetil-1-(morfolin-4-il)ciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 145A

1-amino-3,3-dimetilciclohexancarbonitrilo

A una solución de 3,3-dimetilciclohexanona (1,89 g) en agua (3,8 mL) y etanol (4,5 mL) se agregó cloruro de amonio (920 mg), seguido por solución de hidróxido de amonio concentrado (2 mL) y trimetilsilancarbonitrilo (1,71 g). La reacción se calentó a 70 °C durante 18 horas. La reacción se concentró hasta secar, y se particionó entre agua y cloruro de metileno . Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con más cloruro de metileno (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se

secaron sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante la cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 40% acetato de etilo en éter de petróleo, para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 145B

1-amino-3,3-dimetilciclohexancarboxamida

Una solución del EJEMPLO 145A (4,6 g) en $H_2SO_4$ concentrado (9 mL) se calentó a 70 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a aprox. 0 °C en un baño de hielo y se diluyó con agua. El pH de la solución se ajustó a pH 7-8 mediante la adición de solución concentrada acuosa de amoníaco . La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 20 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

EJEMPLO 145C

1-amino-3,3-dimetilciclohexancarboxilato de etilo

A una solución del EJEMPLO 145B (3,8 g) en agua (25 mL) se agregó ácido clorhídrico concentrado (25 mL). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 3 horas, y luego se evaporó hasta secar. El residuo (3,5 g) se disolvió en etanol (30 mL), y se agregó dicloruro sulfuroso (10 g) . La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante aproximadamente 18 horas, después de las cuales se concentró hasta secar. El residuo se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO#3 y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 25 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 2:1 éter de petróleo/acetato de etilo, para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 145D

3,3-dimetil-1-morfolinociclohexancarboxilato de etilo

A una solución del EJEMPLO 145C (3,5 g) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se agregó 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (5,8 g) y $K_2CO_3$ (6,5 g). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaCl saturado (1 x 25 mL), se secó sobre $Na_2SO4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con solución de 4:1 éter de petróleo/acetato de etilo , para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 145E

(3,3-dimetil-1-morfolinociclohexil)metanol

A una solución fría (0 °C) del EJEMPLO 145D (3,7 g) en tetrahidrofurano (20 mL) se agregó hidruro de litio y aluminio (720 mg). El baño de frío se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se detuvo mediante la adición consecutiva de agua (0,8 mL) y solución acuosa de NaOH al 15% (2 mL). La mezcla se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

EJEMPLO 145F

4-(1-((1H-pirazol-1-il)metil)-3,3-dimetilciclohexil)morfolina

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 145E en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 1H-pirazol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 145G

4-(1-((4-bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-3,3-dimetilciclohexil)morfolina

Una solución del EJEMPLO 145F (0,53 g) en tetrahidrofurano (15 mL) se enfrió a 0 °C, y se agregó por goteo nBuLi (0,917 ml) . La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, y se agregó iodometano (0,155 mL) . El baño de frío se retiró, y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (50 mL) y se lavó con agua (2 x 25 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 mL) y se trató con N-bromosuccinimida (0,136 g). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (50 mL) y se lavó con agua (2 x 25 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante la cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 75% acetato de etilo en hexanos, para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 145H

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[3,3-dimetil-1-(morfolin-4-il)ciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

Una mezcla del EJEMPLO 30A (0,192 g), el EJEMPLO 145G (0,083 g), 1,3,5,7-tetrametil-6-tetradecano-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (9,25 mg), fosfato de potasio (0,167 g) y ), y aducto tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) cloroformo (0,012 g) se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL) y agua (0,66 mL). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y luego se calentó bajo condiciones de microondas (Biotage) a 140 °C durante 5 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5% a 100% acetato de etilo en hexano, para dar el ester intermediario . El residuo se disolvió en cloruro de metileno (0,5 mL) y se trató con TFA (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se concentró hasta secar. El residuo se purificó mediante RP-HPLC, eluyendo con entre 10% y 70% acetonitrilo en agua que contenía 0,1% v/v TFA, para dar el compuesto del título. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ 12,85 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,58 – 7,41 (m, 4H), 7,41 – 7,30 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 4,97 (s, 3H), 4,57 (s, 6H), 4,02 (s, 1H), 3,90 (t, 2H), 3,81 – 3,31 (m, 3H), 3,02 (t, 2H), 2,73 (s, 1H), 2,20 (s, 2H), 2,01 – 1,39 (m, 4H), 1,33 – 0,70 (m, 6H).

EJEMPLO 146

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(2-metoxietil)-3,3-dimetilciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 146A

2-(3,3-dimetilciclohexiliden)-1,3-ditiano

A una solución de (1,3-ditian-2-il)trimetilsilano (5,0 g) en tetrahidrofurano a -78°C se agregó n-butillitio (1,6M, 16,24 mL). Después de agitar durante 30 minutos, se agregó 3,3-dimetilciclohexanona (3,3 g) como una solución en tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (100 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0,13% a 2,5% éter/hexanos dio el compuesto del título.

EJEMPLO 146B

3,3-dimetilciclohexancarboxilato de metilo

El EJEMPLO 146A (2,00 g) y pentahidrato de sulfato de cobre(II) (6,56 g) en metanol (25 mL) se calentaron a 65°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, se enjuagó con éter y se concentró. El residuo volvió a cargarse sobre gel de sílice y se eluyó usando un gradiente de 2% a 20% acetato de etilo/hexanos para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 146C

1-(2-metoxietil)-3,3-dimetilciclohexancarboxilato de metilo

Una solución del EJEMPLO 146B (0,60 g) en tetrahidrofurano (5 mL) se agregó a diisopropilamida de litio (2,0 M, 2,10 mL) a -78°C. Después de agitar durante 30 minutos, se agregó 1-bromo-2-metoxietano (0,64 g) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con éter (75 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con 1-20% acetato de etilo en hexanos dio el compuesto del título.

EJEMPLO 146D

1-((1-(2-metoxietil)-3,3-dimetilciclohexil)metil)-1H-pirazol

A una solución del EJEMPLO 146C (0,37 g) en éter dietílico (5 mL) se agregó $LiAlH_4$ (1,0M, 1,61 mL) por goteo. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se detuvo con agua (0,062 mL), NaOH acuoso 15% (0,062 mL), y luego se agregó más agua (0,17 mL) . La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se agregósulfato de magnesio , y la mezcla se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (5 mL), se agregaron 1H-pirazol (0,17 g) y cianometilentributilfosforano (0,47 g) y la mezcla se calentó a 85°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se cargó sobre gel de sílice y se eluyó con 1-10% acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 146E

1-((1-(2-metoxietil)-3,3-dimetilciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 146D en lugar del EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B.

EJEMPLO 146F

4-iodo-1-((1-(2-metoxietil)-3,3-dimetilciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 146E en lugar del EJEMPLO66B en el EJEMPLO 66C.

EJEMPLO 146G

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((1-(2-metoxietil)-3,3-dimetilciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 146F en lugar del EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

EJEMPLO 146H

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(2-metoxietil)-3,3-dimetilciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 146G en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (dd, 2H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,36 (ddd, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,96 - 3,73 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,00 (dd, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,77 - 1,39 (m, 4H), 1,36 - 0,99 (m, 8H), 0,93 (d, 6H).

EJEMPLO 147

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(3-metoxipropil)cicloheptil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 147A

1-(3-metoxipropil)cicloheptancarboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó utilizando 1-bromo-3-metoxipropano en lugar de 1-bromo-2-metoxietano en el EJEMPLO 134B.

EJEMPLO 147B

(1-(3-metoxipropil)cicloheptil)metanol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 147A en lugar del EJEMPLO134B en el EJEMPLO 134C.

EJEMPLO 147C

1-((1-(3-metoxipropil)cicloheptil)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 147B en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 1H-pirazol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 147D

1-((1-(3-metoxipropil)cicloheptil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 147C en lugar del EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B.

EJEMPLO 147E

4-iodo-1-((1-(3-metoxipropil)cicloheptil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 147D en lugar del EJEMPLO 65E en el EJEMPLO 65F.

EJEMPLO 147F

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(3-metoxipropil)cicloheptil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 147E en lugar del EJEMPLO75A en el EJEMPLO 75B, y luego utilizando ese producto en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,27 (t, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,39 (m, 18H).

EJEMPLO 148

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-(1-{[1-(2-metoxietil)cicloheptil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[(metilsulfonil)carbamoil]piridin-2-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida

A una solución del EJEMPLO 134G (50 mg) en diclorometano (2 mL) se agregó metansulfonamida (7,4 mg), clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (28 mg) y 4-dimetilaminopiridina (18 mg). La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con metanol en diclorometano 5% para dar el producto puro. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,41 (m, 5H), 7,30 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,21 (m, 3H), 3,11 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,45 (m, 16H)

EJEMPLO 149

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 149A

1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando (tetrahidro-2H-piran-2-il)metanol en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 149B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 149A en lugar del EJEMPLO 82D en el EJEMPLO 82E.

EJEMPLO 149C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 149B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,96 - 13,25 (m, 1H), 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,32 - 7,51 (m, 4H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,08 (d, 2H), 3,80 - 3,90 (m, 3H), 3,58 - 3,67 (m, 1H), 3,24 - 3,34 (m, 1H), 3,00 (t, 2H), 1,73 - 1,80 (m, 1H), 1,49 - 1,57 (m, 1H), 1,36 - 1,49 (m, 3H), 1,09 - 1,24 (m, 1H).

EJEMPLO 150

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[(1R,2R,3R,5S)-2-(2-metoxietil)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 150A

(1R,2R,3R,5S)-2-(2-metoxietil)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptane-3-carbaldehído

A una solución de (1S,5R)-2-(2-metoxietil)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-eno (940 mg) en tetrahidrofurano (5 mL) se agregó por goteo 9-borabiciclo[3,3,1]nonano (0,5 M en tetrahidrofurano, 10,43 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, luego se enfrió a -35 °C y luego se colocó bajo una atmósfera de CO (1 atm). Se agregó por goteo $LiAl(OtBu)_3H$ (1M en tetrahidrofurano, 5,21 mL) a lo largo de 30 minutos. Luego de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas bajo CO (1 atm), y durante este tiempo la reacción temperatura se aumentó a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos, luego el sistema se purgó con argón y se agregó un a solución amortiguadora (5,28 g $NaH_2PO_4$ y 6,86 g $K_2HPO_4$ en 20 mL agua) . El recipiente se enfrió en un baño frío a -10 °C y la reacción se detuvo mediante por goteo de solución acuosa al 30% d $H_2O_2$ (2,2 mL), luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (3 x 75 mL). La fase orgánica luego se lavó con 10% $Na_2S_2O_3$ (3 x 50 mL) y salmuera (50 mL), luego se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 50% acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 150B

((1R,2R,3R,5S)-2-(2-metoxietil)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-il)metanol

A una solución del EJEMPLO 150A (407 mg) en tetrahidrofurano (10 mL), que se enfrió en un baño acuoso temperatura ambiente , se agregó por goteo LAH (1,0M en tetrahidrofurano, 2,3 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora luego se detuvo con agua (25 mL). La

suspensión resultante se filtró a través de tierras diatomeas, y la torta de filtrado se enjuagó con éter (50 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter (2 x 25 mL). Los extractos se lavaron con salmuera (25 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

EJEMPLO 150C

1-(((1R,2R,3R,5S)-2-(2-metoxietil)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 150B en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 150D

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(((1R,2R,3R,5S)-2-(2-metoxietil)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 150C en lugar del EJEMPLO 82D en el EJEMPLO 82E.

EJEMPLO 150E

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[(1R,2R,3R,5S)-2-(2-metoxietil)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 150D en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$) δ ppm 12,89 - 13,24 (m, 1H), 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,32 - 7,39 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,90 - 4,10 (m, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,20 - 3,31 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 2,19 - 2,31 (m, 2H), 1,81 - 1,93 (m, 3H), 1,71 - 1,80 (m, 1H), 1,47 - 1,63 (m, 2H), 1,31 - 1,44 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,75 (d, 1H).

EJEMPLO 151

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(2-metoxietoxi)cicloheptil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 151A

1-oxaespiro[2,6]nonano

A una mezcla de ioduro de trimetilsulfonio (35,7 g) en 300 mL de DMSO seco se agregaron 11,2 g de cicloheptanona con agitación. Se agregó lentamente una solución de tert-butóxido de potasio (16,83 g) en 200 mL de DMSO seco. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se detuvo mediante la adición de agua (600 mL), y se extrajo con éter dietílico (3 × 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar el producto.

EJEMPLO 151B

1-((4-iodo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)cicloheptanol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 151A en lugar del EJEMPLO141A en el EJEMPLO 141B.

EJEMPLO 151C

4-iodo-1-((1-(2-metoxietoxi)cicloheptil)metil)-5-metil-1H-pirazol

A una solución del EJEMPLO 151B (356 mg) en *N,N*-dimetilacetamida (6 mL) se agregó NaH (128 mg, 60% en aceite mineral). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Luego, se agregó 1-bromo-2-metoxietano (740 mg) a la mezcla, que se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó

con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. Después de la filtración y concentración, el residuo que contenía el compuesto del título crudo se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

EJEMPLO 151D

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(2-metoxietoxi)cicloheptil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 151C en lugar del EJEMPLO75A en el EJEMPLO 75B, y luego utilizando ese producto en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,41 (m, 5H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,21 (m, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,43 (m, 14H).

EJEMPLO 152

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[1-ciclohexil-3-(morfolin-4-il)propil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 152A

3-ciclohexil-3-(1H-pirazol-1-il)propanal

Una solución de (E)-3-ciclohexilacrilaldehído (4,94 g ) (preparada de acuerdo con *Organic Letters* (2011), **13**(1), 70-73), 2-(bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-(trimetilsililoxi)metil)pirrolidina (0,712 g ) y ácido 4-nitrobenzoico (0,124 mL) en tolueno (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se agregó 1H-pirazol (1,622 g). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días, y se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 0 - 50% acetato de etilo/hexanos).

EJEMPLO 152B

4-(3-ciclohexil-3-(1H-pirazol-1-il)propil)morfolina

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 152A en lugar de benzaldehído y morfolina en lugar del EJEMPLO 133A en el EJEMPLO 133B.

EJEMPLO 152C

4-(3-ciclohexil-3-(5-metil-1H-pirazol-1-il)propil)morfolina

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 152B en lugar del EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B.

EJEMPLO 152D

4-(3-(4-bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)-3-ciclohexilpropil)morfolina

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 152C en lugar del EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

EJEMPLO 152E

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(1-ciclohexil-3-morfolinopropil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 152D en lugar del EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

EJEMPLO 152F

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[1-ciclohexil-3-(morfolin-4-il)propil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 152E en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,03

(d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 3H), 7,36 (dd, 3H), 6,97 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,00 – 3,85 (m, 5H), 3,58 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,31 – 2,18 (m, 2H), 1,93 – 1,69 (m, 4H), 1,60 (d, 2H), 1,28 – 0,79 (m, 8H).

EJEMPLO 153

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-indazol-5-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 153A

1-bencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol

El compuesto del título se preparó utilizando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y bromuro de bencilo en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 153B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-bencil-1H-indazol-5-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 153A en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 153C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-indazol-5-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 153B en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (v s ancho, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,62 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,39-7,20 (m, 8H), 6,99 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,91 (t ancho, 2H), 3,02 (t ancho, 2H).

EJEMPLO 154

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 154A

4-bromo-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando (tetrahidro-2H-piran-2-il)metanol en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 4-bromo-1H-pirazol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 154B

4-bromo-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazol

Una solución del EJEMPLO 154A (0,25 g) en tetrahidrofurano (2 mL) se enfrió a -78 °C y se trató con diisopropilamida de litio (preparada a partir de diisopropilamina (0,12 g) y n-butillitio (0,77 mL, 1,6 M). Después de agitar durante 1 hora, se agregó yoduro de metilo (0,19 mL) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con éter (100 mL) y se lavó con agua (3 x 75 mL) y salmuera (75 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5% a 30% de acetato de etilo/hexanos dio el compuesto del título.

EJEMPLO 154C

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-metil-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 154B en lugar del EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

EJEMPLO 154D

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 154C en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 3H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,15 – 3,76 (m, 5H), 3,73 – 3,55 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,01 (t, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,77 (m, 1H), 1,60 – 1,33 (m, 4H), 1,24 (m, 1H).

EJEMPLO 155

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-({1-[3-(morfolin-4-il)propoxi]cicloheptil}metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 155A

1-((1-(aliloxi)cicloheptil)metil)-4-iodo-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando 3-bromoprop-1-eno en lugar de 1-bromo-2-metoxietano en el EJEMPLO 151C.

EJEMPLO 155B

3-(1-((4-iodo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)cicloheptiloxi)propan-1-ol

A una solución del EJEMPLO 155A (1,7 g) en tetrahidrofurano (20 mL) se agregó una solución a 0,5 M de 9-borabiciclo[3,3,1]nonano-tetrahidrofurano (50 mL, 0,5 M) a 0°C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 24 horas a temperatura ambiente, se agregaron una solución acuosa 0,5 M de NaOH (30 mL) y una solución acuosa al 30% de $H_2O_2$ (5,5 mL). Después de agitar la mezcla de reacción durante 16 horas, la reacción se detuvo agregando agua (15 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de NaCl. Después la capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con 10-50% de acetato de etilo en hexanos, para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 155C

3-(1-((4-iodo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)cicloheptiloxi)propanal

A una solución del EJEMPLO 155B (393 mg) en diclorometano (20 mL) se agregó Periodinano Dess-Martin (425 mg). Después de agitar la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente, se agregó una solución acuosa 2N de NaOH (10 mL) y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada de NaCl. Luego la capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ , se filtró, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

EJEMPLO 155D

4-(3-(1-((4-iodo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)cicloheptiloxi)propil)morfolina

A una solución del EJEMPLO 155C (393 mg) en diclorometano (20 mL) se agregó morfolina (263 mg) y triacetoxiborhidruro de sodio (427 mg). Después de agitar la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, se agregó una solución acuosa 2N de NaOH (10 mL), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada

de NaCl. Después de secar la capa orgánica sobre $Na_2SO_4$, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

EJEMPLO 155E

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-({1-[3-(morfolin-4-il)propoxi]ciclohеptil}metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 155D en lugar del EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 75B, y luego utilizando ese producto en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 9,28 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41 (m, 5H), 6,96 (d, 1H), 4,97 (m, 2H), 3,99 (m, 5H), 3,09 (m, 6H), 2,15 (m, 3H), 1,91 (s, 2H), 1,53 (m, 14H).

EJEMPLO 156

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-metil-3-[metil(fenil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 156A

(3-bromo-2-metil-fenil)-metil-fenil-amina

Se agregaron 1,3-Dibromo-2-metilbenceno (5,01 g) y N-metilanilina (1,00 g) a tolueno (65 mL). La solución se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces. Se agregaron carbonato de cesio (9,12 g), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,872 g), y acetato de paladio (II) (0,314 g). La solución se desgasificó y se purgó con nitrógeno y luego se calentó a 85 °C durante 72 horas. La solución se enfrió, se agregó una solución acuosa 1M de HCl, y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró bajo vacío. El material crudo se purificó sobre gel de sílice usando 2% de acetato de etilo en hexanos.

EJEMPLO 156B

Tert-butiléster de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-metil-3-[metil(fenil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 156A en lugar del EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

EJEMPLO 156C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-metil-3-[metil(fenil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 156B en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,84 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,55-7,23 (m, 8H), 7,11 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 6,63 (t, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,99 (s ancho, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 1,80 (s, 3H).

EJEMPLO 157

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1-metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 157A

3,3-dimetil-1-((5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclohexanol

Una solución de n-butillitio (2,5 M, 12,48 mL) en tetrahidrofurano (40 mL) se enfrió a -78°C y se agregó por goteo una solución de 1,5-dimetil-1H-pirazol (3,00 g) en tetrahidrofurano (3 mL). Después de agitar durante 1 hora, se agregó por goteo una solución de 3,3-dimetilciclohexanona (3,94 g) en tetrahidrofurano (3 mL) y la reacción se dejó calentar a 0°C. Después de agitar durante 1

hora, la reacción se diluyó con éter (100 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 3% a 25% de acetato de etilo/hexanos dio el compuesto del título.

EJEMPLO 157B

1-((4-bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-3,3-dimetilciclohexanol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 157A en lugar del EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

EJEMPLO 157C

4-bromo-1-((1-metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

Una solución del EJEMPLO 157B (0,62 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 mL) y se trató con NaH (0,062 g, 60 % en aceite mineral). Después de 10 minutos, se agregó yodometano (0,16 mL). Después de 1 hora, se agregaron hidruro de sodio (0,5 eq.) y yodometano (0,5 eq.) adicionalesd, y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se diluyó con éter (75 mL) y se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 1,5% a 15% de acetato de etilo/hexanos dio el compuesto del título.

EJEMPLO 157D

1-((1-metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 157C en lugar del EJEMPLO 84C en el EJEMPLO 84D.

EJEMPLO 157E

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1-metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

Una solución de una relación 1:1 de 1,4-dioxano y agua se desgasificó con nitrógeno durante 45 minutos. Esta solución (5 mL) se agregó a EJEMPLO 1D (0,375 g), el EJEMPLO 157D (0,30 g), fosfato de potasio (0,62 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) cloroformo aducto (0,021 g) y 1,3,5,7-tetrametil-6-tetradecano-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (0,034 g), se desgasificó y luego se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con éter (75 mL) y se lavó con agua (3 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10% a 50% de acetato de etilo/hexanos dio el éster deseado. El éster se disolvió en diclorometano (1 mL) y TFA se agregó (1 mL) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se cargó sobre gel de sílice y se eluyó con un gradiente de 0,5% a 4% de metanol/diclorometano para dar el compuesto del título. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,88 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,53 – 7,41 (m, 3H), 7,41 – 7,32 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,77 – 1,00 (m, 8H), 0,97 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).

EJEMPLO 158

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[(1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-il]metil}-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 158A

(1S,2R,5S)-2-(azidometil)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptano

Se disolvió ((1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-2-il)metanol (500 mg,) en diclorometano (15 mL). La solución se enfrió en un baño de hielo y se agregó trietilamina (0,633 mL), seguida por

cloruro de metansulfonilo (0,278 mL). La reacción se agitó durante 2 horas a 0 °C, y se transfirió a un embudo de separación y se lavó con HCl acuoso 1N (15 mL), $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) y salmuera (15 mL), luego se secó ($Na_2SO_4$), se filtró y se concentró para dar un aceite crudo, que se disolvió en N,N-dimetilformamida (7,5 mL). Se agregó azida de sodio (1054 mg) y la mezcla se calentó a 110°C durante 1,5 horas, se enfrió y se particionó entre agua (30 mL) y acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (25 mL), se secó ($Na_2SO_4$), se filtró, y se concentró para dar un aceite crudo, que se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 50 a 100% de diclorometano en hexanos para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 158B

1-(((1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-2-il)metil)-5-metil-4-(tributilstannil)-1H-1,2,3-triazol

El EJEMPLO 158A (200 mg), tributil-n-propinilestaño (367 mg) y tolueno (1 mL) se combinaron en un vial de reacción sellado que se calentó a 130°C durante la noche. La mezcla de reacción se colocó en una columna y se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 20% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 158C

6-amino-3-bromopicolinato de metilo

A una solución de ácido 6-amino-3-bromopicolínico (30 g) en acetato de etilo (300 mL) y metanol (300 mL) se agregó TMS-diazometano (70 mL, 2M 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 consolución acuosa saturada de $Na_2CO_3$ (dos veces) y salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 158D

3-bromo-6-fluoropicolinato de metilo

A una solución de terafluoroborato de nitrosonio (17,8 g) en diclorometano (100 mL) a 5 °C se agregó EJEMPLO 158C (26,1 g) en diclorometano (250 mL) a lo largo de 1 hora. La mezcla de reacción se agitó por otros 30 minutos a 5°C, y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se detuvo con solución amortiguadora de pH 7 (100 mL), y luego se neutralizó con carbonato de potasio sólido. La mezcla resultante se extrajo con éter (dos veces), y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 1 a 10% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 158E

3-(1-(((1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-2-il)metil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-6-fluoropicolinato de metilo

El EJEMPLO 158B (75 mg), el EJEMPLO 158D (35 mg) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (8,8 mg) se combinaron en un tubo sellado con N,N-dimetilformamida (0,6 mL) y la mezcla se burbujeó con nitrógeno y luego se calentó a 100°C durante la noche. Se agregaron KF acuoso saturado (2 mL) y acetato de etilo (2 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora, luego se filtró a través de tierras diatomeas, enjuagando la torta de filtrado con acetato de etilo (15 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 mL). Los extractos se secaron ($Na_2SO_4$), se filtró y se concentró, luego se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando 0 a 50% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 158F

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(((1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-2-il)metil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)picolinato de metilo

El EJEMPLO 1B (30 mg), el EJEMPLO 158E (25 mg) y carbonato de cesio (26,0 µL) se combinaron en DMSO (336 µL) y la mezcla se calentó a 65 °C durante la noche. La mezcla de reacción luego se particionó entre acetato de etilo (3 x 10 mL) y agua (10 mL). Los extractos se secaron ($Na_2SO_4$), se filtró, y se concentró, luego se purificó mediante cromatografía flash usando 0 a 50% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 158G

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[(1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-il]metil}-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El EJEMPLO 158F (18 mg) se disolvió en dioxano (1 mL) y 1M acuoso LiOH (0,2 mL) se agregó. La reacción se calentó a 60 °C durante 3 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con HCl acuoso 1N (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron ($Na_2SO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando 0 a 10% de metanol en diclorometano, para dar el compuesto del título. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,65 - 12,94 (m ancho, 2H), 8,03 (d 1H), 7,79 (d, 1H), 7,60 - 7,67 (m, 2H), 7,41 - 7,51 (m, 2H), 7,31 - 7,40 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,16 - 4,31 (m, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,22 - 2,35 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,77 - 1,96 (m, 4H), 1,69 - 1,76 (m, 1H), 1,49 - 1,63 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,88 (d, 1H).

EJEMPLO 159

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{3-[(3,3-dimetilciclohexil)(metil)amino]-2-metilfenil}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 159A

(3-Bromo-2-metil-fenil)-(3,3-dimetil-ciclohexil)-amina

Se agregaron 3-bromo-2-metilanilina (1000 mg) y 3,3-dimetilciclohexanona (780 mg) a diclorometano (25 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (1367 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregaron cantidades adicionales de 3,3-dimetilciclohexanona (780 mg) y triacetoxiborhidruro de sodio (1367 mg), y la mezcla se agitó durante otras 16 horas. La mezcla luego se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró bajo vacío. El material crudo se purificó sobre gel de sílice usando 2,5% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 159B

(3-Bromo-2-metil-fenil)-(3,3-dimetil-ciclohexil)-metil-amina

Se agregaron el EJEMPLO 159A (400 mg), yoduro de metilo (230 mg), y carbonato de potasio (224 mg) a N,N-dimetilformamida (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se agregó a agua y se extrajo con éter dietílico. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El solvente se eliminó bajo vacío para dar el compuesto del título sin purificación adicional.

EJEMPLO 159C

Tert-butiléster de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{3-[(3,3-dimetilciclohexil)(metil)amino]-2-metilfenil}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 159B en lugar del EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

EJEMPLO 159D

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{3-[(3,3-dimetilciclohexil)(metil)amino]-2-metilfenil}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 159C en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,90 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,52-7,43 (m, 4H), 7,38 (m, 3H), 7,06-6,95 (m, 2H), 5,00 (s ancho, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,15-1,92 (m, 3H), 1,74-1,50 (m, 2H), 1,48-1,15 (m, 5H), 1,10-0,75 (m, 11H).

EJEMPLO 160

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-{[1-(morfolin-4-il)ciclohexil]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 160A

1-morfolinociclohexancarboxilato de etilo

Se agitaron etil 1-aminociclohexancarboxilato de cloruro de hidrógeno (5,800 g), trietilamina (13,62 mL) y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (4,21 mL) en N,N-dimetilformamida (50 mL) a 95°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 mL), se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5% a 25% de acetato de etilo/hexanos dio el compuesto del título.

EJEMPLO 160B

(1-morfolinociclohexil)metanol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 160A en lugar de 4,4-difluorociclohexancarboxilato de etilo en el EJEMPLO 73A.

EJEMPLO 160C

4-(1-((1H-pirazol-1-il)metil)ciclohexil)morfolina

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 160B en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol y 1H-pirazol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 160D

4-(1-((5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclohexil)morfolina

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 160C en lugar del EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B.

EJEMPLO 160E

4-(1-((4-bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclohexil)morfolina

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 160D en lugar del EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

EJEMPLO 160F

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-metil-1-((1-morfolinociclohexil)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 160E en lugar del EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

EJEMPLO 160G

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-metil-1-{[1-(morfolin-4-il)ciclohexil]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 160F en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 2H), 9,50 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,57 – 7,41 (m, 4H), 7,41 – 7,30 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,10 – 3,51 (m, 8H), 2,95 (m, 6H), 2,42 – 2,03 (m, 4H), 2,00 – 0,97 (m, 8H).

EJEMPLO 161

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2'-[ciclohexil(metil)amino]-3'-metil-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

EJEMPLO 161A

N-ciclohexil-4-iodo-N,3-dimetilpiridin-2-amina

Se calentó a 180°C 2-Fluoro-4-iodo-3-metilpiridina (700 mg) en N-metilciclohexanamina (2,2 ml) en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 18 horas. La mezcla de reacción volvió a cargarse sobre un cartucho de gel de sílice, y se eluyó con 0 - 100% diclorometano en hexanos para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 161B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2'-(ciclohexil(metil)amino)-3'-metil-3,4'-bipiridin-2-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 161A en lugar de EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

EJEMPLO 161C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2'-[ciclohexil(metil)amino]-3'-metil-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 161B en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,90 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,44 - 7,51 (m, 2H), 7,32 - 7,42 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,44 (t, 1H), 3,05 (t, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,69 (d, 7H), 1,31 (d, 2H), 1,12 (q, 1H)

EJEMPLO 162

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(5-{1-[(1-metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-[(metilsulfonil)carbamoil]piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida

Una solución de EJEMPLO 157E (0,051 g), metansulfonamida (0,015 g), clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida·HCl (0,037 g) y 4-dimetilaminopiridina (0,019 g) se agitaron en diclorometano (1 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción volvió a cargarse sobre gel de sílice y se eluyó usando un gradiente de 0,5% a 3,25% metanol/diclorometano para dar el compuesto del título. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,84 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,56 - 7,41 (m, 3H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,71 (d, 1H), 1,58 - 1,00 (m, 7H), 0,96 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).

EJEMPLO 163

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-metil-1-[(1-metilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 163A

ácido 2-(tert-butoxicarbonil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxílico

A una solución de 2-(tert-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxílico (2,25 g) y tetrametiletilenediamina (1,347 mL) en tetrahidrofurano (40 mL) se agregó por goteo t-butillitio (1,6M, 15,21 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 40 minutos. A la mezcla resultante se agregó iodometano (5,07 mL) por goteo y la mezcla se agitó a -78 °C durante 3 horas, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se detuvo con cloruro de amonio saturado . La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (150 mL), y la capa orgánica se lavó con salmuera (40 mL x 3), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 10% metanol / diclorometano).

EJEMPLO 163B

8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo

Una mezcla de EJEMPLO 163A (400 mg ), benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato de (714 mg), trietilamina (0,383 mL) y benzo[d]tiazol-2-amina (247 mg) en diclorometano (10 mL) se agitó 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 $Na_2SO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo=1/1).

EJEMPLO 163C

N-(benzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida

Una solución de EJEMPLO 163B (150 mg) en diclorometano (10 mL) se trató con TFA (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 30 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso , salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, diclorometano/metanol=10/1).

EJEMPLO 163D

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-bromopicolinato de metilo

Una solución de EJEMPLO 163C (1 g), 3-bromo-6-fluoropicolinato de metilo (0,715 g) y trietilamina (0,775 mL) en 12 mL DMSO se calentó a 70 °C durante la noche seguido por aplicación de calor a 105 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con agua y salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 5-25% acetato de etilo/hexanos).

EJEMPLO 163E

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-metil-1-((1-metilciclohexil)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de metilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 163D en lugar del EJEMPLO 77D y EJEMPLO 82D en lugar del EJEMPLO 30A en el EJEMPLO 77E.

EJEMPLO 163F

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-metil-1-[(1-metilciclohexil)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 163E en lugar del EJEMPLO 75B en el EJEMPLO 75C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 13,02 – 12,79 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 7,40 – 7,32 (m, 2H), 7,28 (s, 1H),

6,86 (d, 1H), 6,06 (q, 1H), 4,06 – 3,94 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,65 (dt, 1H), 3,14 – 3,01 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,58 – 1,33 (m, 10H), 1,33 – 1,18 (m, 3H), 0,85 (s, 3H).

EJEMPLO 164

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-ciano-2'-[ciclohexil(metil)amino]-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

EJEMPLO 164A

2-(ciclohexil(metil)amino)-4-iodonicotinonitrilo

El compuesto del título se preparó utilizando 2-fluoro-4-iodonicotinonitrilo en lugar 2-fluoro-4-iodo-3-metilpiridina en el EJEMPLO 161A.

EJEMPLO 164B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3'-ciano-2'-(ciclohexil(metil)amino)-3,4'-bipiridin-2-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 164A en lugar del EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

EJEMPLO 164C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-ciano-2'-[ciclohexil(metil)amino]-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 164B en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,90 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,44 - 7,51 (m, 2H), 7,33 - 7,42 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,44 (t, 1H), 3,05 (t, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,54 - 1,84 (m, 7H), 1,21 - 1,42 (m, 2H), 1,06 - 1,19 (m, 1H).

EJEMPLO 165

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1-metoxiciclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 165A

1-((5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclohexanol

A una solución fría (-78 °C) solución de n-butillitio (25 mL, 2,5M) en tetrahidrofurano (30 mL) se agregó 1,5-dimetil-1H-pirazol (5,0 g) en tetrahidrofurano (20 mL) por goteo mediante una jeringa. Después de 1 hora, se agregó ciclohexanona (5,1 g) en tetrahidrofurano (20 mL) por goteo y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se detuvo mediante la adición de cloruro de amonio saturado solución y acetato de etilo. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (dos veces). Los orgánicos combinados se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró para dar el compuesto crudo del título.

EJEMPLO 165B

1-((1-metoxiciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando $CH_3I$ en lugar de 1-bromo-2-metoxietano y EJEMPLO 165A en lugar del EJEMPLO 151B en el EJEMPLO 151C.

EJEMPLO 165C

4-iodo-1-((1-metoxiciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 165B en lugar del EJEMPLO 65E en el EJEMPLO 65F.

EJEMPLO 165D

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1-metoxiciclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 165C en lugar del EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 75B, y luego utilizando ese producto en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,27 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,15 (m, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,36 (m, 10H)

EJEMPLO 166

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1-metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 166A

5,5-dimetil-1-oxaespiro[2,5]octano

El compuesto del título se preparó utilizando 3,3-dimetilciclohexanona en lugar de ciclohexanona en el EJEMPLO 101A.

EJEMPLO 166B

1-(azidometil)-3,3-dimetilciclohexanol

El EJEMPLO 166A (1,93 g), amonio cloruro de (3,68 g) y azida de sodio (4,47 g) se combinaron en un recipiente con metanol (40 mL) y agua (16 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos se secaron ($Na_2SO_4$), se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando 0 a 10% acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 166C

1-(azidometil)-1-metoxi-3,3-dimetilciclohexano

Una solución de EJEMPLO 166B (1,33 g) se agregó por goteo a una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 435 mg) en tetrahidrofurano (15 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 10 minutos a 0 °C y por 30 minutos a temperatura ambiente. $CH_3I$ (1,55 g) se agregó por goteo. La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se detuvo con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos se lavaron con salmuera, se secó ($Na_2SO_4$), y se filtró. Después de concentración, el material crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando 0 a 7% acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 166D

1-((1-metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil)-5-metil-4-(tributilstannil)-1H-1,2,3-triazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 166C en lugar del EJEMPLO 158A en el EJEMPLO 158B.

EJEMPLO 166E

tert-butilo 3-bromo-6-fluoropicolinato de

El compuesto del título se preparó utilizando 3-bromo-6-fluoropicolínico ácido en lugar de 3-bromo-6-cloropicolínico ácido en el EJEMPLO 1C.

EJEMPLO 166F

6-fluoro-3-(1-((1-metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 166D en lugar del EJEMPLO 158B y EJEMPLO 166E en lugar del EJEMPLO 158D en el EJEMPLO 158E.

EJEMPLO 166G

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((1-metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 166F en lugar del EJEMPLO 158E en el EJEMPLO 158F.

EJEMPLO 166H

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{1-[(1-metoxi-3,3-dimetilciclohexil)metil]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 166G en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$) δ ppm 12,85 (s, 1H), 12,64 - 12,81 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,42 - 7,51 (m, 2H), 7,32 - 7,41 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,66 (d, 1H), 1,28 - 1,56 (m, 4H), 1,02 - 1,24 (m, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

EJEMPLO 167

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({1-[2-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)etoxi]ciclohexil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 167A

1-((4-bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclohexanol

A una solución de EJEMPLO 165B (10,6 g) en N,N-dimetilacetamida (30 mL) se agregó N-bromosuccinimida (9,72 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (400 mL) y se lavó con bisulfito de sodio acuoso , agua, y salmuera. Evaporación del solvente dio el producto crudo el cual se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

EJEMPLO 167B

1-((1-(aliloxi)ciclohexil)metil)-4-bromo-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando bromuro de alilo en lugar de 1-bromo-2-metoxietano y EJEMPLO 167A en lugar del EJEMPLO 151B en el EJEMPLO 151C.

EJEMPLO 167C

1-((1-(aliloxi)ciclohexil)metil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

A una solución de EJEMPLO 167B (1,25 g) en dioxano (30 mL) se agregó $PdCl_2$ (40 mg), S-Phos ( 0,328 g), pinacolborano (0,77 g)y trietilamina (1,22 g). La mezcla se agitó a reflujo bajo nitrógeno por 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación en columna flash (20% acetato de etilo en hexano) dio el compuesto del título.

EJEMPLO 167D

3-(1-((1-(aliloxi)ciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 167C en lugar del EJEMPLO 30A y EJEMPLO 1D en lugar del EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 75B.

EJEMPLO 167E

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((1-(2,3-dihidroxipropoxi)ciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

A una solución agitada de EJEMPLO 167D (600 mg) y óxido de N-metilmorfolina (489 mg) en 50% dioxano acuoso (10 mL) se agregó una solución de tetraóxido de osmio (1,2 mL, 0,12 M en t-butanol). Después de agitar por 1 hora, se agregó acetato de etilo seguido por bisulfito de sodio saturado. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($Na_2SO_4$ anhidro), se filtró, y se concentró bajo vacío para dar el producto crudo.

EJEMPLO 167F

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-metil-1-((1-(2-oxoetoxi)ciclohexil)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

Una solución de EJEMPLO 167E (600 mg) en acetona (30 mL) se trató con una solución de periodato de sodio (852 mg) en agua (5 mL). Después de aproximadamente 4 horas, el solvente se eliminó por destilación y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar producto crudo el cual se purificó mediante cromatografía flash en columna (20% acetato de etilo en hexano) para dar el producto puro.

EJEMPLO 167G

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({1-[2-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)etoxi]ciclohexil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

A una solución de EJEMPLO 167F (72 mg) y 1,1-dioxido de tiomorfolina (13,5 mg) en diclorometano (3 mL) se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (32 mg). La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se disolvió en acetato de etilo (200 mL) y se lavó con NaOH acuoso 2N y salmuera, y se secó sobre $Na_2SO_4$. La filtración y evaporación del solvente dio producto crudo el cual se disolvió en diclorometano (2 mL) y TFA (2 mL). Después de agitar durante la noche, el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase reversa usando un sistema Gilson, eluyendo con 20 -80% acetonitrilo en TFA acuoso 0,1% solución para dar el compuesto del título. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,42 (m, 5H), 6,97 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,53 (m, 8 H), 3,02 (t, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,43 (m, 10H).

EJEMPLO 168

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-2-metil-1-{[1-(morfolin-4-il)ciclohexil]metil}-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 168A

4-iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó utilizando con 5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo en lugar del EJEMPLO 65E en el EJEMPLO 65F.

EJEMPLO 168B

ácido 4-iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

El EJEMPLO 168A (1 g) en tetrahidrofurano (30 mL) y metanol (10 mL) se trataron con NaOH acuoso 2 N (20 mL) durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se acidificó to pH 5, se diluyó con agua (30 mL) y se concentró para eliminar el solvente orgánico. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 168C

4-iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

A una solución de EJEMPLO 168B (7,7 g) en tetrahidrofurano (20 mL) a 0ºC se agregó carbonildiimidazol (14,9 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y se agregó 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 dar el compuesto del título.

EJEMPLO 168D

4-iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

A una solución de EJEMPLO 168C (300 mg) en N,N-dimetilformamida (6 mL) y piridina (0,6 mL) a 0 ºC se agregó por goteo cloruro de oxalilo (0,35 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ saturado y agua extensivamente. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash, y se eluyó con diclorometano para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 168E

4-iodo-5-metil-1-((1-morfolinociclohexil)metil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 160B en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol y EJEMPLO 168D en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 168F

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-2-metil-1-{[1-(morfolin-4-il)ciclohexil]metil}-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 168E en lugar del EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 75B, y luego utilizando ese producto en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41 (m, 5H), 6,95 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,69 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,95 (m, 3H), 1,56 (m, 3H), 1,27 (m, 4H), 0,96 (m, 3H).

EJEMPLO 169

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

A una solución de EJEMPLO 167F (56 mg) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó $NaBH_4$ (15 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se agregó a acetato de etilo (200 mL) y agua (60 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. La filtración y evaporación del solvente dio producto crudo el cual se disolvió en diclorometano (2 mL) y TFA (2 mL). Después de reposar durante la noche, el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase reversa usando un sistema Gilson, eluyendo con 20 -80% acetonitrilo en TFA acuoso 0,1% solución para dar el producto deseado. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,41 (m, 5H), 7,29 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,49 (m, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,14 (m, 3H), 1,37 (m, 11H).

EJEMPLO 170

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(2,3-dimetoxipropoxi)cicloheptil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 170A

1-((5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)cicloheptanol

El compuesto del título se preparó utilizando cicloheptanona en lugar de ciclohexanona en el EJEMPLO 165A.

EJEMPLO 170B

1-((1-(aliloxi)cicloheptil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando bromuro de alilo en lugar de 1-bromo-2-metoxietano y EJEMPLO 170A en lugar del EJEMPLO 151B en el EJEMPLO 151C.

EJEMPLO 170C

3-(1-((5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)cicloheptiloxi)propan-1,2-diol

A una solución agitada de EJEMPLO 170B (248 mg) y óxido de N-metilmorfolina (586 mg) en 50% acuoso dioxano (10 mL) se agregó una solución de tetraóxido de osmio (1 mL, 0,12 M). Después de agitar por 3 horas, se agregó acetato de etilo seguido por bisulfito de sodio saturado. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($Na_2SO_4$ anhidro), se filtró, y se concentró bajo vacío para dar el producto crudo.

EJEMPLO 170D

1-((1-(2,3-dimetoxipropoxi)cicloheptil)metil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando ioduro de metil en lugar de 1-bromo-2-metoxietano y EJEMPLO 170C en lugar del EJEMPLO 151B en el EJEMPLO 151C.

EJEMPLO 170E

1-((1-(2,3-dimetoxipropoxi)cicloheptil)metil)-4-iodo-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 170D en lugar del EJEMPLO 65E en el EJEMPLO 65F.

EJEMPLO 170F

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(2,3-dimetoxipropoxi)cicloheptil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 170E en lugar del EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 75B, y luego utilizando ese producto en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,41 (m, 5H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,04 (m, 3H), 3,89 (t, 2H), 3,44 (d, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,19 (m, 3H), 3,00 (t, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,51 (m, 14H).

EJEMPLO 171

N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-{5-[5-ciano-1-(ciclohexilmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]-6-[(metilsulfonil)carbamoil]piridin-2-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida

Se agitaron clorhidrato de 1-Etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (34,6 mg), 4-dimetilaminopiridina (55,2 mg,), el EJEMPLO 130G (95 mg), y metansulfonamida (17,19 mg) en diclorometano (2 mL) durante la noche y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase reversa, y se eluyó con 40 -80% acetonitrilo en solución de TFA acuoso al 0,1% para dar el producto deseado. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,42 - 7,54 (m, 3H), 7,33 - 7,40 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,94 (t, 2H), 3,83 (d, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,49 - 1,74 (m, 6H), 1,09 - 1,26 (m, 3H), 0,92 - 1,05 (m, 2H).

EJEMPLO 172

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-1-{[1-(2-metoxietoxi)cicloheptil]metil}-2-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 172A

1-((1-hidroxicicloheptil)metil)-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Se calentó 1-Oxaespiro[2,6]nonano (2,5 g), 5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (2,1 g) y $Cs_2CO_3$ (6,45 g) en N,N-dimetilformamida (15 mL) a 120°C en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase reversa, y se eluyó con 30% -70% acetonitrilo en solución de TFA acuoso al 0,1% para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 172B

1-((1-(2-metoxietoxi)cicloheptil)metil)-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 172A en lugar del EJEMPLO 151B en el EJEMPLO 151C.

EJEMPLO 172C

4-bromo-1-((1-(2-metoxietoxi)cicloheptil)metil)-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

El EJEMPLO 172B (218 mg) en acetonitrilo (10 ml) se trató con N-bromosuccinimida (140 mg) por 15 minutos y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash, y se eluyó con 0 - 100% hexanos en diclorometano para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 172D

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-bromopicolinato de metilo

El compuesto del título se preparó utilizando 3-bromo-6-fluoropicolinato de metilo en lugar del EJEMPLO 1C en el EJEMPLO 1D.

EJEMPLO 172E

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinato de metilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 172D en lugar del EJEMPLO 63C en el EJEMPLO 63D.

EJEMPLO 172F

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-ciano-1-((1-(2-metoxietoxi)cicloheptil)metil)-2-metil-1H-pirrol-3-il)picolinato de metilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 172E en lugar del EJEMPLO 30A y EJEMPLO 172C en lugar del EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

EJEMPLO 172G

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-1-{[1-(2-metoxietoxi)cicloheptil]metil}-2-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

El EJEMPLO 172F (50 mg) en tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (3 mL) se trataron con NaOH acuoso 2 N (3 mL) durante la noche, se acidificó a pH 1, y se concentró. El residuo se suspendió en agua y el precipitado se recogieron, se lavó con agua y se secó sobre $Na_2SO_4$ para dar el compuesto del título. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41 - 7,50 (m, 3H), 7,33 - 7,39 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,44 - 3,51 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,37 - 1,70 (m, 12H).

EJEMPLO 173

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)cicloheptil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 173A

1-((1-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)cicloheptil)metil)-5-metil-1H-pirazol

A una solución agitada de EJEMPLO 170C (315 mg) en diclorometano (10 mL) se agregó NaH (80 mg) a 0°C. La mezcla se agitó durante 10 minutos. Una solución de vinil selenona (240 mg) en diclorometano (5 mL) se agregó a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se detuvo con $NH_4Cl$ acuoso, se extrajo con diclorometano (2 x 200 mL), se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre $Na_2SO_4$. La filtración y evaporación del solvente dieron el producto crudo el cual se purificó mediante columna eluyendo con 50% acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 173B

1-((1-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)cicloheptil)metil)-4-iodo-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 173A en lugar del EJEMPLO 65E en el EJEMPLO 65F.

EJEMPLO 173C

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)cicloheptil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 173B en lugar del EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 75B, y luego utilizando ese producto en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,02 (m, 4H), 3,89 (m, 2H), 3,59 (m, 5H), 3,42 (m, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,33 (m, 14H)

EJEMPLO 174

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-({1-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi]ciclohexil}metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 174A

2-(1-((4-bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclohexiloxi)acetaldehído

A una solución de EJEMPLO 167B (3,13 g) en dioxano/agua (3:1, 40 mL) se agregó 2,6-lutidina (2,5 mL), $OsO_4$ (2,5% en *tert*-butanol, 2,75 mL), y $NaIO_4$ (8,55 g) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se agregaron agua (50 mL) y diclorometano (200 mL) . La capa orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secó sobre $Na_2SO_4$. Después de la filtración, el solvente se eliminó para dar el producto crudo el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

EJEMPLO 174B

ácido 2-(1-((4-bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclohexiloxi)acético

A una solución de EJEMPLO 174A (3,15 g) en *t*-butanol (200 mL) y tetrahidrofurano (50 mL) se agregó 2-metil-2-buteno (8 mL). La mezcla se dejó en agitación en un baño de hielo. Se disolvieron $NaClO_2$ (1,2 g) y $NaH_2PO_4$ (3 g) en agua (75 mL), y la solución se agregó a la mezcla. La mezcla se dejó en agitación en un baño de hielo por 15 minutos, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se agregó NH4Cl , la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa

orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró hasta secar para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 174C

2-(1-((4-bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclohexiloxi)-1-morfolinoetanona

A una solución de EJEMPLO 174B (331 mg) en diclorometano (10 mL) se agregó morfolina (174 mg), 4-dimetilaminopiridina (122 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (287 mg). La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. La filtración y evaporación del solvente dio el compuesto crudo del título.

EJEMPLO 174D

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[5-metil-1-({1-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi]ciclohexil}metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 174C en lugar del EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 75B, y luego utilizando ese producto en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,29 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,09 (m, 4H), 3,89 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,35 (m, 10H).

EJEMPLO 175

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(2,3-dihidroxipropoxi)ciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 175A

3-(1-((4-iodo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclohexiloxi)propan-1,2-diol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 170C en lugar del EJEMPLO 65E en el EJEMPLO 65F.

EJEMPLO 175B

ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(2,3-dihidroxipropoxi)ciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 175A en lugar del EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 75B, y luego utilizando ese producto en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. 134. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,42 (m, 6H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,38 (m, 6H), 3,13 (m, 4H), 3,01 (t, 2H), 2,13 (m, 3H), 1,43 (m, 12H).

EJEMPLO 176

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-1-{[1-(dimetilamino)ciclohexil]metil}-2-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 176A

(1-(dimetilamino)ciclohexil)metanol

A una solución de (1-aminociclohexil)metanol (378 mg) en etanol (10 mL) se agregó $CH_3I$ (2,1 g) y $NaHCO_3$ (246 mg). La mezcla se agitó durante 24 horas. La mezcla se disolvió en NaOH acuoso 2N (20 mL) y acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró bajo vacío para dar el compuesto crudo del título.

EJEMPLO 176B

1-((1-(dimetilamino)ciclohexil)metil)-4-iodo-5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 176A en lugar de (3-(dimetilamino)fenil)metanol y el EJEMPLO 168D en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en el EJEMPLO 34A.

EJEMPLO 176C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(5-ciano-1-{[1-(dimetilamino)ciclohexil]metil}-2-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 176B en lugar del EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 75B, y luego utilizando ese producto en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,43 (m, 5H), 6,98 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 2,99 (m, 8H), 2,13 (m, 3H), 1,31 (m, 10H).

EJEMPLO 177

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{3-[(ciclohexilcarbonil)(metil)amino]-2-metilfenil}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 177A

(3-bromo-2-metil-fenil)-metil-amida del ácido ciclohexancarboxílico

Se agregaron 3-Bromo-N,2-dimetilanilina (150 mg) y diisopropiletilamina (291 mg) a diclorometano (5 mL). Se agregó cloruro de ciclohexancarbonilo (115 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con HCl acuoso 1M y una vez con salmuera. La solución se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el solvente se eliminó para dar el compuesto del título, el cual se usó sin purificación adicional.

EJEMPLO 177B

Tert-butiléster de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{3-[(ciclohexilcarbonil)(metil)amino]-2-metilfenil}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 177A en lugar del EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

EJEMPLO 177C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{3-[(ciclohexilcarbonil)(metil)amino]-2-metilfenil}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 177B en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,55-7,42 (m, 3H), 7,36 (q, 2H), 7,28-7,18 (m, 2H), 7,07-7,01 (m, 2H), 5,00 (s ancho, 2H), 3,94 (t, 2H), 3,04 (s ancho, 5H), 2,00 (m, 1H), 1,85 (s ancho, 3H), 1,65-1,35 (m, 6H), (m, 3H), 1,11-0,99 (m, 2H), 0,96-0,80 (m, 2H).

EJEMPLO 178

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({3,3-dimetil-1-[2-(metilsulfonil)etoxi]ciclohexil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 178A

4-bromo-1-((3,3-dimetil-1-(2-(metilsulfonil)etoxi)ciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

A una solución de EJEMPLO 157B (0,218 g) en tetrahidrofurano (2,5 mL) se agregó hidruro de sodio (0,027 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se agregó metilsulfonileteno (0,095 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

La reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 1-20% de acetato de etilo en hexanos dio el compuesto del título.

EJEMPLO 178B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-((3,3-dimetil-1-(2-(metilsulfonil)etoxi)ciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 178A en lugar del EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

EJEMPLO 178C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({3,3-dimetil-1-[2-(metilsulfonil)etoxi]ciclohexil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 178B en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 6 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,56 – 7,41 (m, 3H), 7,40 – 7,33 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,16 – 3,96 (m, 2H), 3,95 – 3,79 (m, 3H), 3,79 – 3,68 (m, 1H), 3,32 (d, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,74 (d, 1H), 1,52 (t, 2H), 1,45 – 1,27 (m, 2H), 1,27 – 1,02 (m, 5H), 1,00 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

EJEMPLO 179

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[(1-metilciclohexil)carbonil]amino}fenil)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 179A

(3-bromo-2-metil-fenil)-metil-amida del ácido 1-metil-ciclohexancarboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando cloruro de 1-metilciclohexancarbonilo en lugar de cloruro de ciclohexancarbonilo en el EJEMPLO 177A.

EJEMPLO 179B

Tert-butiléster de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[(1-metilciclohexil)carbonil]amino}fenil)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 179A en lugar del EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

EJEMPLO 179C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-metil-3-{metil[(1-metilciclohexil)carbonil]amino}fenil)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 179B en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm (8,03, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,50-7,32 (m, 5H), 7,18 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 4,99 (s ancho, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,02 (s ancho, 5H), 1,91 (s, 3H), 1,85-1,62 (m, 2H), 1,44-1,10 (m, 8H), 0,95 (m, 3H).

EJEMPLO 180

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(2-metoxietoxi)-3,3-dimetilciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 180A

1-((1-(aliloxi)-3,3-dimetilciclohexil)metil)-4-bromo-5-metil-1H-pirazol

A una solución de EJEMPLO 157B (2,73 g) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se agregó NaH (1,45 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregó 3-Bromoprop-1-eno (1,53 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (75 mL), se lavó con agua (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 1,5% a 15% de acetato de etilo/hexanos dio el compuesto del título.

EJEMPLO 180B

2-(1-((4-bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-3,3-dimetilciclohexiloxi)etanol

Una solución de EJEMPLO 180A (2,80 g) en dioxano/agua (30 mL/10 mL) se agregó a 2,6-dimetilpiridina (1,909 mL) y peryodato de sodio (7,02 g) seguido por la adición de tetróxido de osmio (2,5% solución, 1,0 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (20 mL) y se agregó borhidruro de sodio (0,16 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La preparación en agua seguida por la cromatografía en gel de sílice usando 2-30% de acetato de etilo en hexanos dio el compuesto del título.

EJEMPLO 180C

4-bromo-1-((1-(2-metoxietoxi)-3,3-dimetilciclohexil)metil)-5-metil-1H-pirazol

A una solución de EJEMPLO 180B (2,2 g) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se agregó hidruro de sodio (0,38 g). Después de agitar por 30 minutos, se agregó yoduro de metilo (0,60 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluyó con éter (100 mL) y se lavó con agua (2 x 75 mL) y salmuera (75 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 3% a 25% de acetato de etilo/hexanos dio el compuesto del título.

EJEMPLO 180D

1-((1-(2-metoxietoxi)-3,3-dimetilciclohexil)metil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 180C en lugar del EJEMPLO 63C en el EJEMPLO 63D.

EJEMPLO 180E

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-{[1-(2-metoxietoxi)-3,3-dimetilciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 180D en lugar del EJEMPLO 157D en el EJEMPLO 157E. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,03 (d 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,53 – 7,40 (m, 3H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,10 – 3,93 (m, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,62 – 3,45 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,79 (d, 1H), 1,63 – 1,01 (m, 7H), 0,99 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).

EJEMPLO 181

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-ciano-3-[(ciclohexilsulfonil)(metil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 181A

ácido metilamida del ácido ciclohexanosulfónico

Se agregó cloruro de ciclohexanosulfonilo (500 mg) a metilamina (12,3 mL, solución en tetrahidrofurano 2M) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución se agregó a HCl acuoso 1M y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se eliminó bajo vacío para dar el producto.

EJEMPLO 181B

(3-bromo-2-ciano-fenil)-metil-amida del ácido ciclohexanosulfónico

Se agregaron 2-Bromo-6-fluorobenzonitrilo (500 mg), el EJEMPLO 181A (487 mg), y carbonato de potasio (415 mg) a N,N-dimetilacetamida (15 mL) y la mezcla se calentó a 85°C durante tres días. La mezcla se enfrió, se agregó a HCl acuoso 1M, se extrajo con 70% de acetato de etilo (hexanos), se lavó con agua, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se eliminó bajo vacío, y el material crudo se recristalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 181C

Tert-butiléster de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-ciano-3-[(ciclohexilsulfonil)(metil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 181B en lugar del EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

EJEMPLO 181D

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{2-ciano-3-[(ciclohexilsulfonil)(metil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 181C en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-d $_6$) δ ppm12,85 (s ancho, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,49-7,32 (m, 6H), 7,10 (d, 1H), 5,05 (s ancho, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,04 (t, 2H), 2,14 (d, 2H), 1,79 (d, 2H), 1,62 (d, 1H), 1,51-1,10 (m, 6H).

EJEMPLO 182

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]-3-{2-ciano-3-[2-(triciclo[3,3,1,1$^{3,7}$]dec-1-il)pirrolidin-1-il]fenil}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 182A

2-(2-adamantan-1-il-pirrolidin-1-il)-6-bromo-benzonitrilo

Se agregó 2-bromo-6-fluorobenzonitrilo (900 mg), 2-adamantan-1-il-pirrolidina (924 mg), y carbonato de potasio (1244 mg) a sulfóxido de dimetilo y la mezcla se calentó a 130°C durante 16 horas. La solución se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con HCl 1M, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el material crudo se concentró bajo vacío y se purificó sobre gel de sílice usando 5% de acetato de etilo (hexanos) para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 182B

Tert-butiléster de ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(2-ciano-3-{2-[triciclo[3,3,1,1$^{3,7}$]dec-1-il]pirrolidin-1-il}fenil)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 182A en lugar del EJEMPLO 112A en el EJEMPLO 112B.

EJEMPLO 182C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]-3-{2-ciano-3-[2-(triciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]dec-1-il)pirrolidin-1-il]fenil}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 182B en lugar del EJEMPLO 7D en el EJEMPLO 7E. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s ancho, 1H), 12,68 (s ancho, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,40-7,27 (m, 4H), 7,03 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,02 (s ancho, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,04 (t, 2H), 1,91-1,82 (m, 5H), 1,68-1,42 (m, 12H), 1,24 (s ancho, 2H).

EJEMPLO 183

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-(piperidin-1-il)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

EJEMPLO 183A

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2'-cloro-3'-metil-3,4'-bipiridin-2-carboxilato de tert-butilo

A una solución de EJEMPLO 30A (1,22 g) en dioxano (4 mL), y $NaHCO_3$ acuoso (2 mL) se agregó 2-cloro-4 yodo-3-metilpiridina (505 mg), y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (115 mg). La mezcla se agitó a 120°C durante 20 minutos en un reactor de microondas Biotage Initiator. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y se lavó con agua (3 veces) y salmuera, y se secó sobre $Na_2SO_4$. La filtración y evaporación del solvente dio el producto crudo el cual se cargó enuna columna de gel de sílice y se eluyó con 20 % de acetato de etilo en diclorometano para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 183B

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3'-metil-2'-(piperidin-1-il)-3,4'-bipiridin-2-carboxílico

A una solución de EJEMPLO 183A (200 mg) en N,N-dimetilacetamida (15 mL) se agregó piperidina (110 mg), $K_3PO_4$ (218 mg), y bis(tri-tert-butilfosfin)paladio (7,01 mg). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 mL), se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre $Na_2SO_4$. La filtración y evaporación del solvente dio el producto crudo el cual se purificó mediante cromatografía flash para dar el éster puro que se disolvió en diclorometano/TFA (1:1, 6 mL) y se agitó durante la noche. El solvente se evaporó bajo vacío y el residuo se disolvió en DMSO/metanol (1:1, 10 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía en fase reversa usando un sistema Gilson, eluyendo con 20 -80% de acetonitrilo en TFA acuoso, solución 0,1% , para dar el producto deseado. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,48 (m, 5H), 7,05 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,07 (m, 5H), 2,01 (s, 3H), 1,65 (m, 6H).

EJEMPLO 184

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(1-ciclohexil-3-metoxipropil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 184A

3-ciclohexil-3-(1H-pirazol-1-il)propan-1-ol

A una solución de EJEMPLO 152A (2,42 g) en tolueno (20 mL) se agregó hidruro de diisobutilaluminio (28,2 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos. La mezcla de reacción se detuvo con metanol (10 mL), HCl acuoso 1M (200 mL) y se lavó con $NaHCO_3$

saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo al 10-100%/hexanos) para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 184B

1-(1-ciclohexil-3-metoxipropil)-1H-pirazol

A una solución de EJEMPLO 184A (0,23 g) en tetrahidrofurano seco (5 mL) se agregó hidruro de sodio (0,166 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos cuando se agregó yoduro de metilo (0,259 mL) y la agitación se continuó por 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con solución de cloruro de amonio (5 mL), y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, y se eluyó con 10-60% de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 184C

1-(1-ciclohexil-3-metoxipropil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 184B en lugar del EJEMPLO 63A en el EJEMPLO 63B.

EJEMPLO 184D

4-bromo-1-(1-ciclohexil-3-metoxipropil)-5-metil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 184C en lugar del EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

EJEMPLO 184E

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-(1-ciclohexil-3-metoxipropil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 184D en lugar del EJEMPLO 77D en el EJEMPLO 77E.

EJEMPLO 184F

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-(1-ciclohexil-3-metoxipropil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 184E en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 – 7,40 (m, 3H), 7,41 – 7,29 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,97 – 3,84 (m, 4H), 3,15 – 3,07 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,64 (td, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,00 – 1,82 (m, 2H), 1,81 – 1,65 (m, 2H), 1,65 – 1,50 (m, 2H), 1,29 – 0,75 (m, 6H).

EJEMPLO 185

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({3,3-dimetil-1-[2-(metilamino)etoxi]ciclohexil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 185A

3,3-dimetil-1-((5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)ciclohexanol

A una solución fría (-78°C) solución de nBuLi (12,48 mL) en tetrahidrofurano (40 mL) se agregó por goteo una solución de 1,5-dimetil-1H-pirazol (3,0 g) en tetrahidrofurano (3 mL). Después de agitar durante 1 hora, se agregó por goteo una solución de 3,3-dimetilciclohexanona (3,94 g) en tetrahidrofurano (3 mL), y la reacción se dejó calentar a 0°C. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con éter (100 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se

secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 3% a 25% de acetato de etilo en hexanos, dio el compuesto del título.

EJEMPLO 185B

1-((4-bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-3,3-dimetilciclohexanol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 185A en lugar del EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

EJEMPLO 185C

1-((1-(aliloxi)-3,3-dimetilciclohexil)metil)-4-bromo-5-metil-1H-pirazol

A una solución fría (0 °C) de EJEMPLO 185B (3,63 g) en N,N-dimetilformamida (25 mL) se agregó NaH (0,964 g, dispersión al 60% en aceite mineral), y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se agregó 3-Bromoprop-1-eno (1,529 mL). El baño de frío se retiró, y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C, tras lo cual se produjo una evolución significativa de gas. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (75 mL), se lavó con agua (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 1,5% a 15% de acetato de etilo en hexanos, dio el compuesto del título.

EJEMPLO 185D

(2-((1-((4-bromo-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-3,3-dimetilciclohexil)oxi)etil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo

A una solución de EJEMPLO 185C (0,93 g) en dioxano (9 mL) y agua (3 mL) se agregó 2,6-dimetilpiridina (0,634 mL) y peryodato de sodio (2,331 g) seguido por tetróxido de osmio (0,277 mL, solución 2,5% en *tert*-butanol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, tras lo cual se formó un precipitado significativo. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora adicional, se diluyó con éter (100 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. Al residuo disuelto en metanol (5 mL) se agregó metanamina (1,635 mL) y cianoborohidruro de sodio (0,171 g). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (5 mL), y se agregó carbonato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo 2-(trimetilsilil)etilo (0,848 g). Después de 1 hora, la reacción se detuvo mediante la adición de agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo, para dar el producto del título.

EJEMPLO 185E

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-[1-({3,3-dimetil-1-[2-(metilamino)etoxi]ciclohexil}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxílico

Una mezcla de EJEMPLO 30A (0,629 g), el EJEMPLO 185D (0,430g), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (0,125 g), fosfato de potasio (0,908 g) y aducto de tris(dibencilidienacetona)dipaladio(0) cloroformo (0,089 g) se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL) y agua (1 mL). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y luego se calentó bajo condiciones de microondas (Biotage) a 140 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con éter (25 mL), se lavó con solución saturada de $NH_4Cl$ (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de

sílice, eluyendo con un gradiente de 5% a 100% de acetato de etilo en hexanos, dio un éster intermediario. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (1 mL), y se agregó TFA (1 mL). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante RP-HPLC, eluyendo con 10 – 80% de acetonitrilo en agua que contenía 0,1% v/v TFA, para dar el compuesto del título. $^1$H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ 12,85 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,03 (d, J = 7,8, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,54 - 7,41 (m, 4H), 7,36 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,12 (s, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,65 (t, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,35 (m, 8H), 0,97 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

EJEMPLO 186

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-metil-1-[(2,6,6-trimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 186A

2,6-dimetil-1-(5-metil-1H-pirazol-1-il)hept-5-en-2-ol

El compuesto del título se preparó utilizando 6-metilhept-5-en-2-ona en lugar de 3,3-dimetilciclohexanona en el EJEMPLO 185A.

EJEMPLO 186B

5-metil-1-((2,6,6-trimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazol

Una mezcla de EJEMPLO 186A (6,5 g) y ácido fórmico (20 mL) se calentó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 1% de acetato de etilo en éter de petróleo, para dar el producto del título.

EJEMPLO 186C

4-bromo-5-metil-1-((2,6,6-trimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 186B en lugar del EJEMPLO 63B en el EJEMPLO 63C.

EJEMPLO 186D

5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2,6,6-trimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 186C en lugar del EJEMPLO 84C en el EJEMPLO 84D.

EJEMPLO 186E

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-metil-1-((2,6,6-trimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 186D en lugar del EJEMPLO 82D en el EJEMPLO 82E.

EJEMPLO 186F

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-{5-metil-1-[(2,6,6-trimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)metil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 186E en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,84 (v s ancho, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,36 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 3,88 (t ancho, 2H), 3,01 (t ancho, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,69 (m, 1H), 1,52 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,07 (m, 1H), 1,06 (s, 3H).

EJEMPLO 187

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-indazol-4-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 187A

1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol

El compuesto del título se preparó utilizando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y bromuro de bencilo en lugar del EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 4B.

EJEMPLO 187B

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-bencil-1H-indazol-4-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 187A en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 187C

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-indazol-4-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 187B en lugar del EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 12,89 (v s ancho, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,40-7,20 (m, 8H), 7,04 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,95 (t ancho, 2H), 3,04 (t ancho, 2H).

EJEMPLO 188

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)piridin-2-carboxílico

EJEMPLO 188A

1-bencil-3-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina

El compuesto del título se preparó utilizando 3-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina en lugar de 3-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en el EJEMPLO 141A.

EJEMPLO 188B

1-bencil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 188A en lugar del EJEMPLO 84C en el EJEMPLO 84D.

EJEMPLO 188C

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(1-bencil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)picolinato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 188B en lugar del EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 22B.

EJEMPLO 188D

Ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(1-bencil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el EJEMPLO 188C en lugar del EJEMPLO 8B en el EJEMPLO 8C. $^1$H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-$d_6$) δ ppm 9,42 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,64 (br d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,40-7,28 (m, 7H), 7,01 (d, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,95 (t ancho, 2H), 3,05 (t ancho, 2H).