SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-084232- -00000-0000
Fecha: 2011-07-06 17:12:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 297

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

INVESTIGACIONES

21. **EXPEDIENTE No.** 11-084232

54. **TITULO** COMPUESTOS HETEROCICLICOS Y MÉTODOS DE USO

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** GENENTECH, INC., THE WALTER AND ELIZA HALL INSTITUTE OF MEDICAL RESEARCH y ABBOTT LABORATORIES

DOMICILIO SOUTH SAN FRANCISCO, CA, ESTADOS UNIDOS DE AMÈRICA; PARKVILLE, VICTORIA, AUSTRALIA; ABBOTT PARK, IL, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. **APODERADO** JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. **BOGOTÁ, D.C.** 19-07-2011

(FORMA P 10)

Oficina de Comunicaciones

AS: 117.471

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-084232- -00000-0000
Fecha: 2011-07-06 17:12:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 297

ión

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE

Nombre: **GENENTECH, INC., THE WALTER AND ELIZA HALL INSTITUTE OF MEDICAL RESEARCH y ABBOTT LABORATORIES.**

Dirección: 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, Estados Unidos de América; 1G Royal Parade, Parkville, Victoria, 3050, Australia; 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América y Australia respectivamente.
Lugar de Constitución: Estados Unidos de América y Australia respectivamente.
Teléfono: Fax:
E-mail

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Calle 70 A #4–41, Bogotá, Colombia.

Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 80.410.337 TP 57492

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el numero de radicación (del poder). _____

4 INVENTOR (ES) (72)

Nombre: BAELL, Jonathan, Bayldon; BUI, Chinh, Thien; COLMAN, Peter; CZABOTAR, Peter; DUDLEY, Danette, A.; FAIRBROTHER, Wayne, J.; FLYGARE, John, A.; LESSENE, Guillaume, Laurent; NDUBAKU, Chudi; NIKOLAKOPOULOS, George; SLEEBS, Brad, Edmund; SMITH, Brian, John; WATSON, Keith, Geoffrey; ELMORE, Steven, W.; HASVOLD, Lisa, A.; PETROS, Andrew, M.; SOUERS, Andrew, J.; TAO, Zhi-Fu; WANG, Le; WANG, Xilu; DESHAYES, Kurt.
Dirección: 4 Research Avenue, La Trobe R&D Park, Bundoora, 3086, Australia; 4 Jocelyn Avenue, Balwyn North, VIC 3104, Australia; 74 Hotham Street, East Melbourne, 3002, Australia; 13/45 Leveson Street North, Melbourne, VIC 3051, Australia; 1245 Glacier Avenue, Pacifica, CA 94044, Estados Unidos de América; 1008 Toyon Drive, Burlingame, CA 94010, Estados Unidos de América; 1419 Vancouver Avenue, Burlingame, CA 94010, Estados Unidos de América; 87, The Grove, Coburg, VIC 3058, Australia; 1050 Mississippi Street #3, San Francisco, CA 94107; Estados Unidos de América; Unit 3, 109 Dalton Road, Thomastown, VIC 3074, Australia; 4/22 Miranda Road, Reservoir, VIC 3073, Australia; 6 Kathryn Court, Sunbury, VIC 3429, Australia; 23 Erasmus Street, Surry Hills, VIC 3127, Australia; 2139 Ash Lane, Northbrook, IL 60062, Estados Unidos de América; 552 Shakespeare Drive, Grayslake, IL 60030, Estados Unidos de América; 940 Ambria Drive, Mundelein, IL 60060, Estados Unidos de América; Apt. 3A, 901 Hinman Avenue, Evanston, IL 60202, Estados Unidos de América; 1532 Vineyard Drive, Gurnee, IL 60031, Estados Unidos de América; 338 East Colonial Drive, Vernon Hill, IL 60061, Estados Unidos de América; 34056 Sulk Oakwood, Grayslake, IL 60030, Estados Unidos de América; 138 Southwood Drive, San Francisco, CA 94112, Estados Unidos de América; respectivamente.
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América y Australia, respectivamente.

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/US2009/068496 Fecha 17.12.2009
Publicación Internacional No WO 2010/080503 A1 Fecha 15.07.2010

6 Título (54): COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS Y MÉTODOS DE USO

7 Clasificación Internacional (51): _____

8 Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	19.12.2008	61/139,492

9 Comprobante de pago No. 11-50405; 11-2784; 11-43892; 11-28724 **Fecha** 28-06-2011

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. $ 571.000
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no esté inscrita en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Fotocopia autenticada.
- [x] Traducción de la solicitud internacional al español (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12x12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional bajo el Art. 34.
- [x] Otros: Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales $ 729.000 (27*$27.000).

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

117471 8

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0050405

Bogotá D.C., Mayo 26 de 2011 - 07:41:42

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391953564	25/05/2011	25.158.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUSTRIALES	571.000.00	571.000.00
				$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-084232- -00000-0000
Fecha: 2011-07-06 17:12:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 297

117421

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 002784

Bogotá D.C., 13 de 2011 - 07:45:52

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391765861	12/01/2011	61.870.100.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	540.000.00	540.000.00
				$540.000.00

SON: **QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-084232- -00000-0000
Fecha: 2011-07-06 17:12:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 297

117471

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0043892

Bogotá D.C., Mayo 09 de 2011 - 07:05:26

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	430541381	05/05/2011	39.408.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
5	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	27.000.00	135.000.00
				$135.000.00

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-084232- -00000-0000
Fecha: 2011-07-06 17:12:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 297

117491 6

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0028724

Bogotá D.C., Marzo 30 de 2011 - 06:48:11

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391765916	29/03/2011	18.326.400.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	54.000.00	54.000.00
				$54.000.00

SON: **CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-***-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-084232- -00000-0000
Fecha: 2011-07-06 17:12:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 297

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
15 July 2010 (15.07.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/080503 A1

(51) International Patent Classification:
A01N 43/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/068496

(22) International Filing Date:
17 December 2009 (17.12.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/139,492 19 December 2008 (19.12.2008) US

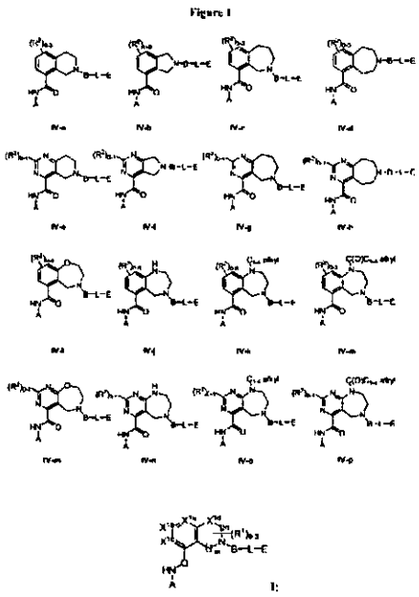
(71) Applicants *(for all designated States except US)*: **GENENTECH, INC.** [US/US]; 1 Dna Way, South San Francisco, CA 94080-4990 (US). **THE WALTER AND ELIZA HALL INSTITUTE OF MEDICAL RESEARCH** [AU/AU]; 1G Royal Parade, Parkville, VIC 3050 (AU). **ABBOTT LABORATORIES** [US/US]; 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BAELI, Jonathon, Bayldon** [AU/AU]; 4 Research Avenue, La Trobe R & D Park, Bundoora 3086 (AU). **BUI, Chinh, Thien** [AU/AU]; 4 Jocelyn Avenue, Balwyn North, VIC 3104 (AU). **COLMAN, Peter** [AU/AU]; 74 Hotham Street, East Melbourne 3002 (AU). **CZABOTAR, Peter** [AU/AU]; 13/45 Leveson Street North, Melbourne, VIC 3051 (AU). **DUDLEY, Danette, A.** [US/US]; 1245 Glacier Avenue, Pacifica, CA 94044 (US). **FAIRBROTHER, Wayne, J.** [NZ/US]; 1008 Toyon Drive, Burlingame, CA 94010 (US). **FLYGARE, John, A.** [US/US]; 1419 Vancouver Avenue, Burlingame, CA 94010 (US). **LASSENE, Guillaume, Laurent** [AU/AU]; 87, The Grove, Coburg, VIC 3058 (AU). **NDUBAKU, Chudi** [US/US]; 1050 Mississippi Street #3, San Francisco, CA 94107 (US). **NIKOLAKOPOULOS, George** [AU/AU]; Unit 3, 109 Dalton Road, Thomastown, VIC 3074 (AU). **SLEEBS, Brad, Edmund** [AU/AU]; 4/22 Miranda Road, Reservoir, VIC 3073 (AU). **SMITH, Brian, John** [AU/AU]; 6 Kathryn Court, Sunbury, VIC 3429 (AU). **WATSON, Keith, Geoffrey** [AU/AU]; 23 Erasmus Street, Surry Hills, VIC 3127 (AU). **ELMORE, Steven, W.** [US/US]; 2139 Ash Lane, Northbrook, IL 60062 (US). **HASVOLD, Lisa, A.** [US/US]; 552 Shakespeare Drive, Grayslake, IL 60030 (US). **PETROS, Andrew, M.** [US/US]; 940 Ambria Drive, Mundelein, IL 60060 (US). **SOUERS, Andrew, J.** [US/US]; Apt. 3A, 901 Hinman Avenue, Evanston, IL 60202 (US). **TAO, Zhi-Fu** [CN/US]; 1532 Vineyard Drive, Gurnee, IL 60031 (US). **WANG, Le** [US/US]; 338 East Colonial Drive, Vernon

[Continued on next page]

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND METHODS OF USE



(57) **Abstract**: In one aspect, the present invention provides for a compound of Formula I; in which the variable X^{1a}, X^{1b}, X^{1c}, X^{1d}, Q, A, R^1, B, L, E, and the subscripts m and n have the meanings as described herein. In another aspect, the present invention provides for pharmaceutical compositions comprising compounds of Formula I as well as methods for using compounds of Formula I for the treatment of diseases and conditions (e.g., cancer, thrombocythemia, etc) characterized by the expression or over-expression of Bcl-2 anti-apoptotic proteins, e.g., of anti-apoptotic Bcl-x_L proteins.

WO 2010/080503 A1

WO 2010/080503 A1

Hill, IL 60061 (US). **WANG, Xilu** [US/US]; 34056 Sulk Oakwood, Grayslake, IL 60030 (US). **DESHAYES, Kurt** [US/US]; 138 Southwood Drive, San Francisco CA 94112 (US).

(74) **Agents: CORUZZI, Laura, A.** et al.; Jones Day, 222 East 41st Street, New York, NY 10017-6702 (US).

(81) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
15 de julio de 2010 (15.07.2010)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2010/080503 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A01N 43/00 (2006.01)

(21) Numero de Solicitud Internacional:
PCT/US2009/068496

(22) Fecha de Presentación Internacional:
17 de diciembre de 2009 (17.12.2009)

(25) Lenguaje de entrega: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
61/139,492 19 de diciembre de 2008 (19.12.2008) US

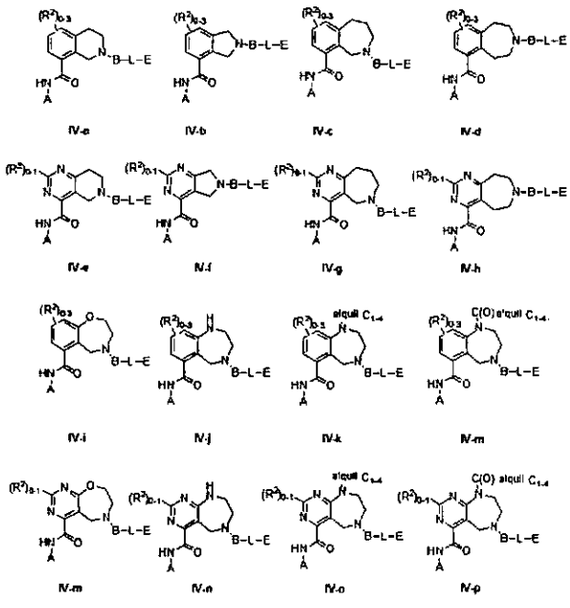
(71) Solicitante *(para todos los Estados designados menos los Estados Unidos)*: **GENENTECH, INC.** [US/US]; 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080 (US). **THE WALTER AND ELIZA HALL INSTITUTE OF MEDICAL RESEARCH** [AU/AU]; 1G Royal Parade, Parkville, Victoria, 3050 (AU). **ABBOTT LABORATORIES** [US/US]; 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 (US).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes *(solo para los Estados Unidos)*: **BAELL, Jonathan, Baylon** [AU/AU]; 4 Research Avenue, La Trobe R&D Park, Bundoora, 3086 (AU). **BUI, Chinh, Thien** [AU/AU]; 4 Jocelyn Avenue, Balwyn North, VIC 3104 (AU). **COLMAN, Peter** [AU/AU]; 74 Hotham Street, East Melbourne, 3002 (AU). **CZABOTAR, Peter** [AU/AU]; 13/45 Leveson Street North, Melbourne, VIC 3051 (AU). **DUDLEY, Danette, A.** [US/US]; 1245 Glacier Avenue, Pacifica, CA 94044 (US). **FAIRBROTHER, Wayne, J.** [NZ/US]; 1008 Toyon Drive, Burlingame, CA 94010 (US). **FLYGARE, John, A.** [US/US]; 1419 Vancouver Avenue, Burlingame, CA 94010 (US). **LESSENE, Guillaume, Laurent** [AU/AU]; 87, The Grove, Coburg, VIC 3058 (AU). **NDUBAKU, Chudi** [US/US]; 1050 Mississippi Street #3, San Francisco, CA 94107 (US). **NIKOLAKOPOULOS, George** [AU/AU]; Unit 3, 109 Dalton Road, Thomastown, VIC 3074 (AU). **SLEEBS, Brad, Edmund** [AU/AU]; 4/22 Miranda Road, Reservoir, VIC 3073 (AU). **SMITH, Brian, John** [AU/AU]; 6 Kathryn Court, Sunbury, VIC 3429 (AU). **WATSON, Keith, Geoffrey** [AU/AU]; 23 Erasmus Street, Surry Hills, VIC 3127 (AU). **ELMORE, Steven, W.** [US/US]; 2139 Ash Lane, Northbrook, IL 60062 (US). **HASVOLD, Lisa, A.** [US/US]; 552 Shakespeare Drive, Grayslake, IL 60030 (US). **PETROS, Andrew, M.** [US/US]; 940 Ambria Drive, Mundelein, IL 60060 (US). **SOUERS, Andrew, J.** [US/US]; Apt. 3A, 901 Hinman Avenue, Evanston, IL 60202 (US). **TAO, Zhi-Fu** [CN/US]; 1532 Vineyard Drive, Gurnee, IL 60031 (US). **WANG, Le** [US/US]; 338 East Colonial Drive, Vernon Hill, IL 60061 (US).

(Continúa en la siguiente página)

(54) Título: COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS Y MÉTODOS DE USO



(57) Resumen: En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I; en la que la variable X^{1a}, X^{1b}, X^{1c}, X^{1d}, Q, A, R^1, B, L, E y los subíndices m y n tienen los significados descritos en la presente. En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la fórmula I, así como métodos de uso de compuestos de la fórmula I para el tratamiento de enfermedades y condiciones (por ejemplo, cáncer, trombocitemia, *etc.*) caracterizadas por expresión o sobreexpresión de proteínas antiapoptóticas Bcl-2, por ejemplo, de proteínas antiapoptóticas Bcl-x_L.

WO 2010/080503 A1

WANG, Xilu [US/US]; 34056 Sulk Oakwood, Grayslake, IL 60030 (US). **DESHAYES, Kurt** [US/US]; 138 Southwood Drive, San Francisco, CA 94112 (US).

(74) **Agente: CORUZZI, Laura, A.** et al; Jones Day, 222 East 41st Street, New York, NY 10017-6702 (US) .

(81) **Estados Designados** (*a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección nacional disponible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Estados Designados** (*a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección regional disponible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- *con el informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS Y MÉTODOS DE USO

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional U. S. N.° 61/139.492, presentada el 19 de diciembre de 2008, cuyo contenido se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] En la actualidad, se reconoce que la apoptosis es un proceso biológico esencial para la homeostasis de los tejidos de todas las especies vivientes. En particular, en los mamíferos, se ha comprobado que regula el desarrollo embriónico temprano. Más tarde en la vida, la muerte de las células es un mecanismo por defecto mediante el cual las células potencialmente peligrosas (por ejemplo, las células portadoras de defectos cancerosos) son eliminadas. Se han descubierto varias trayectorias apoptóticas, y una de las más importantes es aquella en la que interviene la familia Bcl-2 de las proteínas, que son reguladores clave de la trayectoria mitocondrial (también denominada "intrínseca") de la apoptosis. Véase: Danial, N.N. y Korsmeyer, S.J. *Cell* (2004) 116, 205-219. Los dominios de homología estructural BHI, BH2, BH3 y BH4 son característicos de esta familia de proteínas. La familia Bcl-2 de las proteínas puede además clasificarse en tres subfamilias en función de cuántos dominios de homología contiene cada proteína y de su actividad biológica (es decir, depende de si tiene una función proapoptótica o antiapoptótica).

[0003] El primer subgrupo contiene proteínas que tienen la totalidad de los cuatro dominios de homología, es decir, BH1, BH2, BH3 y BH4. Su efecto general es antiapoptótico: impide que una cédula empiece un proceso de muerte celular. Las proteínas tales como, por ejemplo, Bcl-2, Bcl-w, Bcl-x_L, Mcl-1 y Bfl-1/A1, son miembros de este primer subgrupo. Las proteínas pertenecientes al segundo subgrupo contienen los tres dominios de homología BHI, BH2 y BH3, y tienen un efecto proapoptótico. Las dos proteínas representativas principales de este segundo subgrupo son Bax y Bak. Finalmente, el tercer subgrupo está compuesto de proteínas que contienen solamente el dominio BH3, y los miembros de este subgrupo, por lo general, se denominan "proteínas solo BH3". Su efecto biológico sobre la célula es proapoptótico. Bim, Bid, Bad, Bik, Noxa, Hrk, Bmf y Puma son ejemplos de esta tercera subfamilia de proteínas. Todavía no se conoce por completo el mecanismo exacto mediante el que las proteínas de la familia Bcl-2

familia regulan la muerte de las células, y lograr su comprensión es un área activa de investigación en la comunidad científica. En una hipótesis para la regulación de la muerte de las células por las proteínas de la familia Bcl-2, las proteínas solo BH3 se caracterizan además por ser proteínas sea "activadoras" (por ejemplo, Bim y Bid) o "sensibilizadoras" (por ejemplo, Bad, Bik, Noxa, Hrk, Bmf y Puma) en función de su función reguladora.

[0004] La clave para la homeostasis de los tejidos consiste en lograr el delicado equilibrio en las interacciones entre los tres subgrupos de proteína en las células. En estudios recientes, se ha intentado dilucidar los mecanismos mediante los cuales los subgrupos proapoptóticos y antiapoptóticos de las proteínas de la familia Bcl-2 interactúan entre sí, a fin de permitir que las células experimenten una muerte celular programada. Después de recibir señales intracelulares o extracelulares en las células, se produce la activación postraduccional o transcripcional de las proteínas solo BH3. Las proteínas solo BH3 son los inductores primarios de una cascada apoptótica que incluye, en forma de un solo paso, la activación de las proteínas proapoptóticas Bax y Bak sobre la membrana mitocondrial en las células. Al activarse Bax y/o Bak, ya sea que están anclados a la membrana mitocondrial o que migran hacia dicha membrana, Bax y/o Bak se oligomerizan de manera de obtener la permeabilización de la membrana exterior mitocondrial (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP), la liberación del citocromo C y la activación corriente abajo de caspasas efectoras, lo que en última instancia resulta en la apoptosis de las células. Algunos investigadores defienden la hipótesis de que determinadas proteínas solo BH3 (por ejemplo, Puma, Bim, Bid) son "activadores", por cuanto estas proteínas se acoplan directamente con las proteínas pro-apoptóticas Bax y Bak de manera de dar inicio a MOMP, mientras que otras proteínas solo BH3 (por ejemplo, Bad, Bik y Noxa) son "sensibilizadoras" e inducen la oligomerización de Bax y Bak indirectamente uniéndose a proteínas antiapoptóticas (por ejemplo, Bcl-2, Bcl-x_L, Bcl-w, Mcl-1) y desplazando y "liberando ascendentemente" las proteínas "activadoras" solo BH3, que posteriormente activan y se unen a proteínas proapoptóticas (por ejemplo, Bax, Bak) de manera de inducir la muerte de las células. Otros investigadores sugieren que las proteínas antiapoptóticas secuestran y se acoplan a Bax y Bak directamente, y que todas las proteínas solo BH3 regulan esta interacción uniéndose a proteínas antiapoptóticas (por ejemplo, Bcl-2, Bcl-x_L, Bcl-w, Mcl-1) lo que resulta en la liberación de Bax y Bak. *Véase*,

Adams, J.M. and Cory S. *Oncogene* (2007) 26, 1324-1337; Willis, S.N. *et al. Science* (2007) 315, 856-859. Si bien las interacciones exactas por medio de las cuales las proteínas antiapoptóticas y proapoptóticas de la familia Bcl-2 regulan la apoptosis sigue siendo tema de debate, existe una gran cantidad de evidencia científica que muestra que los compuestos que inhiben la unión de las proteínas solo BH3 a las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 promueven la apoptosis en las células.

[0005] Se ha sugerido que las trayectorias apoptóticas desreguladas intervienen en la patología de muchas enfermedades significativas, tales como las afecciones neurodegenerativas (apoptosis regulada ascendentemente), tales como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer; y de enfermedades proliferativas (apoptosis regulada descendentemente), tales como, por ejemplo, cáncer, enfermedades autoinmunológicas y afecciones protrombóticas.

[0006] En un aspecto, la sugerencia de que la apoptosis regulada descendentemente (y, más particularmente, la familia Bcl-2 de las proteínas) interviene en la presentación o desencadenamiento de cáncer ha revelado una nueva forma de apuntar a esta enfermedad que sigue siendo elusiva. Las investigaciones han demostrado, por ejemplo, que las proteínas antiapoptóticas Bcl-2 y Bcl-x_L están sobreexpresadas en muchos tipos de células de cáncer. *Véase*, Zhang J.Y., *Nature Reviews/Drug Discovery*, (2002) 1, 101; Kirkin, V. *et al. Biochimica et Biophysica Acta* (2004) 1644, 229-249; y Amundson, S.A. *et al. Cancer Research* (2000) 60, 6101-6110. El efecto de esta desregulación es la supervivencia de células alteradas que de otra manera habrían experimentado una apoptosis bajo condiciones normales. Se considera que la repetición de estos defectos asociada con una proliferación desregulada es el punto de partida de la evolución cancerosa. Adicionalmente, la investigación ha demostrado que las proteínas solo BH3 pueden actuar como supresores de tumores cuando se expresan en animales enfermos.

[0007] Estos descubrimientos, así como una gran cantidad de otros descubrimientos, han permitido la aparición de nuevas estrategias en el descubrimiento de fármacos para apuntar al cáncer. Si una molécula pequeña que podría mimetizar el efecto de las proteínas solo BH3 fuese capaz de ingresar en la célula y de superar la sobreexpresión de la proteína antiapoptótica, entonces sería posible resetear el proceso apoptótico. Esta estrategia puede tener la ventaja de que puede mitigar el problema de la resistencia contra el fármaco que, por lo

general, es una consecuencia de la desregulación apoptótica (supervivencia anormal).

[0008] Asimismo, los investigadores han demostrado que las plaquetas también contienen la maquinaria apoptótica necesaria (por ejemplo, Bax, Bak, Bcl-$_{xL}$, Bcl-2, citocromo *c*, caspasa-9, caspasa-3 y APAF-1) para ejecutar la muerte programada de las células por intermedio de la trayectoria apoptótica intrínseca. Si bien la producción de plaquetas circulantes es un proceso fisiológico normal, numerosas enfermedades son causadas o exacerbadas por un exceso o por la activación indeseada de plaquetas. Lo que preside sugiere que los agentes terapéuticos capaces de inhibir las proteínas antiapoptóticas en las plaquetas y de reducir la cantidad de plaquetas en mamíferos pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones protrombóticas y de enfermedades que se caracterizan por un exceso o por la activación indeseada de plaquetas.

[0009] Abbott Laboratories Inc. ha desarrollado una clase de miméticos de proteína solo BH-3 de molécula pequeña, es decir, ABT-737 y ABT-263, que se unen fuertemente a un subconjunto de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas que incluyen Bcl-2, Bcl-w y Bcl-x_L, pero que se unen solo débilmente a Mcl-1 y A1, y que presentan una citotoxicidad basada en un mecanismo. Estos compuestos se probaron en estudios efectuados con animales y demostraron tener una actividad citotóxica en determinados modelos de xenoinjertos como agentes simples, además de reforzar los efectos de una cantidad de agentes quimioterapéuticos sobre otros modelos de xenoinjerto cuando se los utiliza en forma combinada. *Véase*, Tse, C. *et al. Cancer Res* (2008) 68, 3421-3428; y van Delft, M.F. *et al. Cancer Cell* (2006) 10, 389-399. Estos estudios *in vivo* sugieren la utilidad potencial de inhibidores de proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 para el tratamiento de enfermedades en las que interviene una trayectoria apoptótica desregulada.

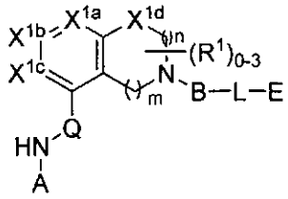
[0010] Los niveles de expresión naturales de los miembros de proteínas de la familia antiapoptótica Bcl-2 varían en los diferentes tipos de células. Por ejemplo, en plaquetas jóvenes, la proteína Bcl-x_L está muy expresada y desempeña un rol importante en la regulación de la muerte de las células (intervalo de vida) de las plaquetas. Asimismo, en determinados tipos de células cancerosas, se atribuye la supervivencia de las células de cáncer a la desregulación de la trayectoria apoptótica causada por la sobre expresión de uno o más miembros de la familia de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2. En vista del rol importante de la familia Bcl-2 de las proteínas en la regulación de la apoptosis tanto de células cancerosas

como normales (es decir, células no cancerosas), y la reconocida variabilidad de tipo intercelular de la expresión de las proteínas de la familia Bcl-2, es ventajoso tener una pequeña molécula inhibidora que de manera selectiva apunta a, y preferiblemente se liga a, un tipo o un subconjunto de una o más proteínas antiapoptóticas Bcl-2, por ejemplo, a un miembro de la familia antiapoptótica Bcl-2 que está sobreexpresado en determinado tipo de cáncer. Un compuesto selectivo de este tipo también puede conferir determinadas ventajas en el ambiente clínico, por el hecho de correr por ejemplo la flexibilidad necesaria para seleccionar un régimen de dosificación, un reducido efecto tóxico sobre el objetivo en células normales, entre otros (por ejemplo, se ha observado una linfopenia en ratones Bcl-2 deficientes). *Véase*, Nakayama, K. *et al. PNAS* (1994) 91, 3700-3704.

[0011] En vista de lo que precede, en la técnica existe la necesidad de pequeñas moléculas terapéuticas que puedan inhibir de manera selectiva la actividad de un tipo o de un subconjunto de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, por ejemplo, de una proteína antiapoptótica Bcl-x_L. La presente invención satisface por lo menos esta necesidad.

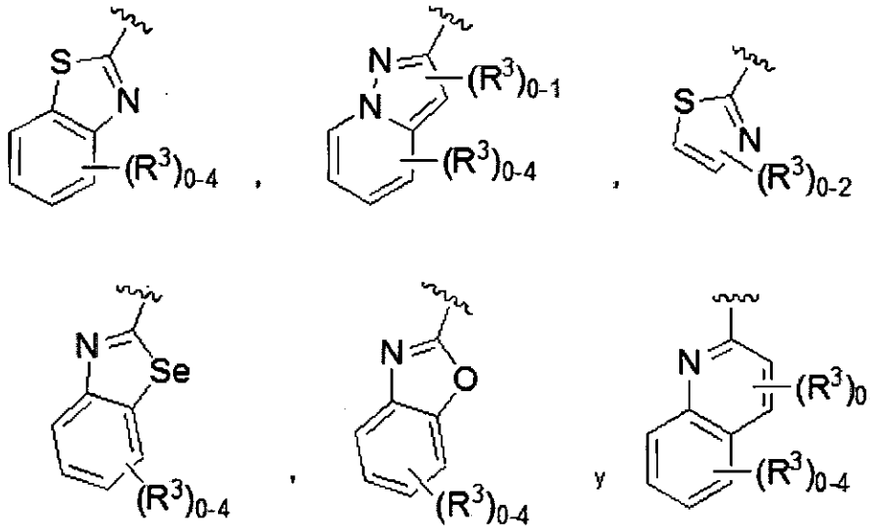
SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

[0012] En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I

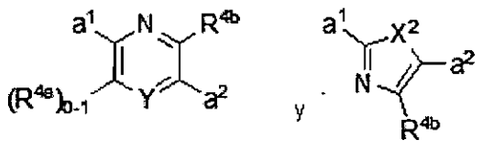


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En la fórmula I, Q está seleccionado del grupo que consiste en –C(O)-, –CH_2-, -$CH(R^a)$- y -$C(R^a)_2$-, en donde R^a es alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}. R^1, de estar presente, es un miembro seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, =O, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6} y haloalquilo C_{1-6}. X^{1a}, X^{1b} y X^{1c} están cada uno seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en C(H), $C(R^2)$ y N, en donde al menos uno de X^{1a}, X^{1b} y X^{1c} es C(H) o $C(R^2)$. R^2 está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en –OR^b, -NR^bR^c, -SR^b, -$C(O)OR^c$, -$C(O)NR^bR^c$, -$NR^bC(O)R^d$, -$S(O)_2R^d$, -$S(O)R^d$, -$S(O)_2NR^bR^c$, -R^d, halógeno, -CN y -NO_2, en donde R^b y R^c están cada uno seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4} o opcionalmente R^b y R^c,

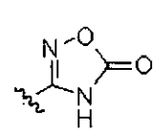
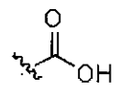
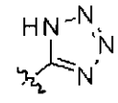
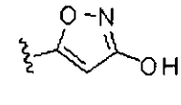
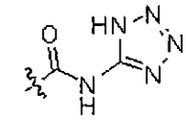
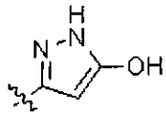
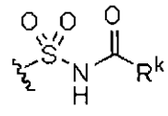
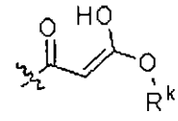
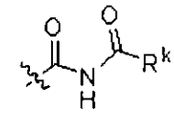
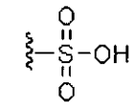
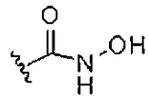
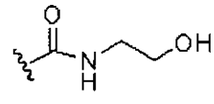
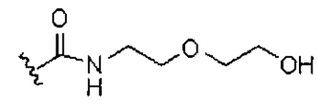
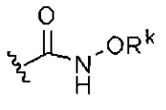
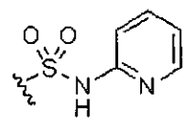
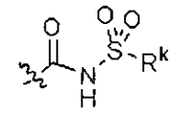
junto con los átomos a los que está unido, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillos; y R^d está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4} y haloalquilo C_{1-4}. En la fórmula I, X^{1d} está ausente o está seleccionado del grupo que consiste en –O-, -NH-, -N(alquilo C_{1-4})- y -N(C(O)alquilo C_{1-4})-, el subíndice m es un número entero de 1 a 2 y el subíndice n es un número entero de 1 a 3; en donde si X^{1d} está presente, entonces el subíndice n es 2 o 3. En la fórmula I, A es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:



en que R^3, de estar presente, está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en $-NR^eR^f$, $-OR^e$, -CN, $-NO_2$, halógeno, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^g$, $-NR^eS(O)R^g$, $-S(O)_2R^g$, $-S(O)R^g$ y $-R^g$. R^e y R^f en cada aparición están cada uno seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4} y $-(CH_2)_{1-4}$ fenilo o R^e y R^f o R^e y R^g, junto con el átomo al que está unido, están opcionalmente combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillos; y R^g está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4} y haloalquilo C_{1-4}. En la fórmula I, B es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:



en que Y es N, C(H) o C(R^{4a}); X^2 es –N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, O o S. R^{4a}, de estar presente, está seleccionado, de modo independiente, de alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, halógeno y -CN; R^{4b} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en -C(O)OR^j, -C(O)NR^hR^i, -C(O)R^i, -$NR^hC(O)R^i$, -$NR^hC(O)NR^hR^i$, -OC(O)NR^hR^i, -$NR^hC(O)OR^j$, -C(=NOR^h)NR^hR^i, -$NR^hC(=NCN)NR^hR^i$, -$NR^hS(O)_2NR^hR^i$, -$S(O)_2R^j$, -$S(O)_2NR^hR^i$, -$N(R^h)S(O)_2R^i$, -$NR^hC(=NR^i)NR^hR^i$, -C(=S)NR^hR^i, -C(=NR^h)NR^hR^i, halógeno, -NO_2 y -CN, en donde R^h y R^i en cada aparición están cada uno seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo y –$(CH_2)_{1-4}$-fenilo. R^j está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo y –$(CH_2)_{1-4}$ fenilo. R^h y R^i o R^h y R^j, junto con el átomo al que está unido están opcionalmente combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillos; o en la alternativa, R^{4b} está seleccionado del grupo que consiste en:

















y

en que R^k está seleccionado de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7} y haloalquilo C_{1-6}. Para el grupo B en la fórmula I, el grupo a^1 representa el punto de unión del grupo B con el átomo de nitrógeno en la fórmula I y a^2 representa el punto de unión del grupo B con el grupo L en la fórmula I. En la

fórmula I, L está ausente o es un ligador seleccionado del grupo que consiste en arilen C_{6-10}-heteroalquileno C_{1-6}, heteroarilen C_{5-9}-heteroalquileno C_{1-6}, heteroalquileno C_{1-6}, alquileno C_{1-6}, haloalquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6}, alquinileno C_{2-6}, -NH-, -S- y -O-, en donde las porciones de alquileno, alquenileno, alquinileno o heteroalquileno del grupo L está sustituido con 0 a 4 sustituyentes R^{5a} seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-R^m$ y =O y las porciones aromáticas del grupo L está sustituido con 0 a 4 sustituyentes R^{5b} seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-OR^n$, $-NR^nR^o$, $-R^n$, $-NO_2$ y CN; en donde R^m está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-6}, heterocicloalquil C_{3-7}-heterocicloalquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}. Opcionalmente cualquiera de dos sustituyentes R^{5a} sustituyentes unidos al mismo átomo o a diferentes átomos de L se puede combinar para formar un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillos; y en donde R^n y R^o, en cada aparición, está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6} y haloalquilo C_{1-6} y en donde opcionalmente R^n y R^o, junto con los átomos a los que está unido, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillos. En la fórmula I, E es hidrógeno o halógeno; o en la alternativa E está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo C_{5-6}, heterocicloalquilo C_{3-7} y cicloalquilo C_{3-7} y opcionalmente fusionado con E son 1 o 2 anillos seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, un anillo benceno y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros, en donde E y cada anillo opcionalmente fusionado con E está independientemente sustituido con 0 a 5 R^6 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-NR^pR^q$, $-SR^p$, $-OR^p$, $-C(O)OR^p$, $-C(O)NR^pR^q$, $-C(O)R^p$, $-NR^pC(O)R^q$, $-OC(O)R^r$, $-NR^pC(O)NR^pR^q$, $-OC(O)NR^pR^q$, $-NR^pC(O)OR^r$, $-C(=NOR^p)NR^pR^q$, $-NR^pC(=N-CN)NR^pR^q$, $-NR^pS(O)_2NR^pR^q$, $-S(O)_2R^r$, $-S(O)_2NR^pR^q$, $-R^r$, $-R^s$, $-NO_2$, $-N_3$, =O, -CN, $-Z^1-NR^pR^q$, $-Z^1-SR^p$, $-Z^1-OR^p$, $-Z^1-C(O)OR^p$, $-Z^1-C(O)NR^pR^q$, $-Z^1-C(O)R^p$, $-Z^1-NR^pC(O)R^q$, $-Z^1-OC(O)R^r$, $-Z^1-NR^pC(O)NR^pR^q$, $-Z^1-OC(O)NR^pR^q$, $-Z^1-NR^pC(O)OR^r$, $-Z^1-C(=NOR^p)NR^pR^q$, $-Z^1-NR^pC(=N-CN)NR^pR^q$, $-Z^1-NR^pS(O)_2NR^pR^q$, $-Z^1-S(O)_2R^r$, $-Z^1-S(O)_2NR^pR^q$, $-Z^1-NO_2$, $-Z^1-N_3$, $-Z^1-R^s$ y $-Z^1$-CN; en donde Z^1 está seleccionado

del grupo que consiste en alquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6}, alquinileno C_{2-6}, heteroalquileno C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{3-7} y cicloalquilo C_{3-7}; R^p y R^q están cada uno seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo C_{3-7}, fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$-fenilo; y R^r está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{3-10}, fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$-fenilo. Opcionalmente dentro de cada sustituyente R^6 R^p y R^q o R^p y R^r, junto con el átomo al que está unido, están opcionalmente combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillos; R^s está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo C_{5-6}, heterocicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-7} y opcionalmente fusionado con R^s es 1 o 2 anillos seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo benceno y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros y en donde R^s y cada anillo opcionalmente fusionado con R^s está sustituido cada uno, de modo independiente, con 0 a 5 R^7 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-NR^tR^u$, $-SR^t$, $-OR^t$, $-C(O)OR^t$, $-C(O)NR^tR^u$,

$-C(O)R^t$, $-NR^tC(O)R^v$, $-OC(O)R^v$, $-NR^tC(O)NR^tR^u$, $-OC(O)NR^tR^r$, $-NR^tC(O)OR^v$, $-C(=NOR^t)NR^tR^u$, $-NR^tC(=N-CN)NR^tR^u$, $-NR^tS(O)_2NR^tR^u$, $-S(O)_2R^v$, $-S(O)_2NR^tR^u$, $-R^v$,

$-NO_2$, $-N_3$, =O, -CN, $-Z^2-NR^tR^u$, $-Z^2-SR^t$, $-Z^2-OR^t$, $-Z^2-C(O)OR^t$, $-Z^2-C(O)NR^tR^u$, $-Z^2-C(O)R^v$, $-Z^2-NR^tC(O)R^u$, $-Z^2-OC(O)R^v$, $-Z^2-NR^tC(O)NR^tR^u$, $-Z^2-OC(O)NR^tR^u$, $-Z^2-NR^tC(O)OR^v$, $-Z^2-C(=NOR^t)NR^tR^u$, $-Z^2-NR^tC(=N-CN)NR^tR^u$, $-Z^2-NR^tS(O)_2NR^tR^u$, $-Z^2-S(O)_2R^v$, $-Z^2-S(O)_2NR^tR^u$, $-Z^2-NO_2$, $-Z^2-N_3$ y $-Z^2-CN$. Z^2 está seleccionado del grupo que consiste en alquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6}, alquinileno C_{2-6}, heteroalquileno C_{1-6}, R^t y R^u están cada uno seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-(CH_2)_{1-4}$-fenilo, cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{3-7}; R^v está seleccionado de alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-(CH_2)_{1-4}$-fenilo, cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{3-7}; y dentro de cada sustituyente R^7, R^t y R^u o R^t y R^v, junto con el átomo al que está unido, opcionalmente se combinan para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillos.

[0013] En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la fórmula I, así como métodos para usar los compuestos de la fórmula I para el tratamiento de enfermedades y condiciones patológicas (por ejemplo, cáncer, trombocitemia, etc.) caracterizado por la expresión o sobreexpresión de proteínas antiapoptóticas Bcl-2, por ejemplo, de proteínas antiapoptóticas Bcl-x_L.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0001] La **Fig. 1** muestra ciertas subfórmulas de compuestos de la invención, es decir, subfórmulas IV-a, IV-b, IV-c, IV-d, IV-e, IV-f, IV-g, IV-h, IV-i, IV-k, IV-m, IV-n, IV-o e IV-p.

[0002] Las **Fig. 2A, Fig. 2B, Fig. 2C, Fig. 2D y Fig. 2E** muestran ciertas formas de realización de los grupos E para compuestos de la fórmula I.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0003] I. Definiciones

[0004] Tal como se usa en la presente, la expresión "alquilo", en sí o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se establezca otra cosa, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, que tiene la cantidad de átomos de carbono designada (es decir, C_{1-6} significa uno a ocho carbonos). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo y similares. La expresión "alquenilo" se refiere a un radical alquilo insaturado que tiene uno o varios enlaces dobles y pretende incluir variantes mono- y polihalogenadas. De modo similar, la expresión "alquinilo" se refiere a un radical alquilo insaturado que tiene uno o varios enlaces triples y pretende incluir variantes mono- y polihalogenadas. Los ejemplos de tales grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo y los homólogos superiores e isómeros. Las expresiones "cicloalquilo", "carbocíclico" y "carbociclo" se usan de manera indistinta y cuando se usan en sí o como parte de otro sustituyente se refiere a anillos hidrocarbonados que tienen la cantidad indicada de átomos de anillo (por ejemplo, cicloalquilo C_{3-6}) y completamente saturado o que tiene no más de un enlace doble entre los vértices del anillo. Tal como se usa en la presente, "cicloalquilo", "carbocíclico" o "carbociclo" también se refiere a anillos hidrocarbonados bicíclicos, policíclicos y espirocíclicos tales como, por ejemplo, biciclo[2,2,1]heptano, pinano, biciclo[2,2,2]octano, adamantano, norboreno, alcano C_{5-12} espirocíclico, etc. Un

anillo "cicloalquilo", "carbocíclico" o "carbociclo" se puede unir con el resto de una molécula a través de un átomo de carbono del anillo o, si se estable como tal, en la alternativa, un anillo "cicloalquilo", "carbocíclico", o "carbociclo" puede estar fusionado con el resto de una molécula. Los ejemplos no limitativos de un anillo "cicloalquilo", "carbocíclico" o "carbociclo" que está fusionado, por ejemplo, con un anillo benceno incluyen, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, 2,3-dihidro-1H-indeno, (Z)-6,9-dihidro-5H-benzo[7]anuleno y similares.

[0005] La expresión "heteroalquilo", en sí o en combinación con otra expresión, significa, a menos que se establezca otra cosa, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada estable, que consiste en la cantidad establecida de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heteroátomos O, N y S se pueden ubicar en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo Si puede estar ubicado en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluyendo la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Un "heteroalquilo" puede contener hasta tres unidades de insaturación (por ejemplo, enlaces dobles y triples) y también incluye variantes mono- y polihalogenadas o combinaciones de ellas. Los ejemplos de "heteroalquilo" incluyen $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-O-CF_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$ y $-CH=CH=N(CH_3)-CH_3$. Además, para el "heteroalquilo" hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, $-CH_2-NH-OCH_3$ y $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$.

[0006] Las expresiones "heterocicloalquilo", "heterocíclico" y "heterociclo" se usan de manera indistinta y cuando se usan en sí o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene de uno a cinco heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Los expertos en la técnica entenderán, con respecto al "heterocicloalquilo", "heterocíclico" y "heterociclo" que tienen una cantidad designada de átomos de carbono (por ejemplo, "heterocicloalquilo C_{3-7}"), al menos uno y posiblemente hasta cinco, de ser viable, de los carbonos designados están reemplazados con un heteroátomo. Por ejemplo, "heterocicloalquilo C_3" incluye, entre otras posibilidades, oxiranilo, que tiene dos átomos de carbono más un

átomo de oxígeno como miembro del anillo. A menos que se establezca otra cosa, el anillo "heterocicloalquilo", "heterocíclico" y "heterociclo" puede ser un sistema de anillos bicíclicos, espirocíclicos o policíclicos. Los ejemplos no limitativos de grupos "heterocicloalquilo", "heterocíclico" y "heterociclo" incluyen pirrolidina, piperidina, imidazolidina, pirazolidina, butirolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, pirimidin-2,4(1H,3H)-diona, pirimidin-4-ona, pirimidin-2-ona, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, S-óxido de tiomorfolina, S,S-óxido de tiomorfolina, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrofurano, tetrhidrotiofeno, quinuclidina, tropano y similares. Un grupo "heterocicloalquilo", "heterocíclico", o "heterociclo" se puede unir con el resto de la molécula a través de un carbono del anillo, un heteroátomo o alternativamente, si se establece como tal, un grupo "heterocicloalquilo", "heterocíclico" o "heterociclo" puede estar fusionado con el resto de una molécula. Los ejemplos no limitativos de un anillo "heterocicloalquilo", "heterocíclico" o "heterociclo" que está fusionado, por ejemplo, con un anillo benceno incluyen isocromano, 2,3-dihidrobenzofurano, (Z)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepina y similares. A menos que se establezca otra cosa, los anillos "heterocicloalquilo", "heterocíclico" y "heterociclo" incluyen sus variantes mono- y polihalogenadas.

[0007] La expresión "alquileno" en sí o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de un alcano o haloalcano, tal como se ejemplifica con -$CH_2CH_2CH_2CH_2$- y –CF_2CF_2-. Típicamente, un grupo alquilo (o alquileno) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, con aquellos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono preferidos en la presente invención. "Alquenileno" y "alquinileno" se refieren a las formas insaturadas de "alquileno" que tienen enlaces dobles o triples, respectivamente, incluyendo variantes mono- y polihalogenadas.

[0008] La expresión "heteroalquileno" en sí o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, tal como se ejemplifica con –O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-, –O-CH_2, -CH_2-O-, -CH_2-CH_2-S-CH_2CH_2- y -CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-, -O-CH_2-CH=CH-, -CH_2-CH=C(H)CH_2-O-CH_2-, -O-CH_2-CH≡CH-, –S-CH_2-C≡C-, -CF_2-O-. Para grupos heteroalquileno, un heteroátomo también puede ocupar uno o ambos términos de la cadena (por ejemplo, alquilenoxi, alquilendioxi, alquilenamino, alquilendiamino y similares). Tal como se usa en la presente, la expresión "heteroalquileno" también se refiere a variantes mono- y polihalogenadas.

[0009] Las expresiones "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tioalcoxi) se usan en

su sentido convencional y se refieren a aquellos grupos alquilo unidos con el resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, un grupo amino o un átomo de azufre, respectivamente. Adicionalmente, para grupos dialquilamino, las porciones de alquilo pueden ser iguales o diferentes y también se pueden combinar para formar un anillo de 3-7 miembros con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido. Conforme a ello, un grupo representado como $-NR^iR^{ii}$ pretende incluir piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, azetidinilo y similares.

[0010] Las expresiones "halo" o "halógeno", en sí o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se establezca otra cosa, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, términos tales como "haloalquilo", incluyen monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, la expresión "haloalquilo C_{1-4}" incluye trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

[0011] La expresión "arilo" significa, a menos que se establezca otra cosa, un grupo hidrocarbonado poliinsaturado, típicamente aromático que puede ser un anillo individual o múltiples anillos (hasta tres anillos) que están fusionados entre sí. La expresión "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen de uno a cinco heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Los ejemplos no limitativos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y bifenilo, mientras que los ejemplos no limitativos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimindinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalaziniilo, benzotriazinilo, purinilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizinilo, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinilo, benzotiaxolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo, tienilo y similares. Sustituyentes opcionales para cada uno de los sistemas de anillos arilo y heteroarilo antes mencionados se pueden seleccionar, pero sin limitación, del grupo de sustituyentes aceptables descrito más abajo.

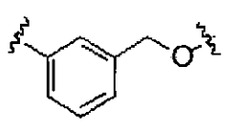
[0012] Tal como se usa en la presente, la expresión "arileno" se refiere genéricamente a cualquier arilo que es un radical divalente. Para un ejemplo más específico, "fenileno" se refiere a un radical de anillo fenilo divalente. Las

expresiones "1,2-arileno", "1,3-arileno" o "1,4-arileno" se refieren a isómeros geométricos de un arileno particular en donde dos grupos unidos con un arilo tal como se representa en una fórmula están situados en una relación geométrica orto, meta o para con aproximadamente el arilo, respectivamente.

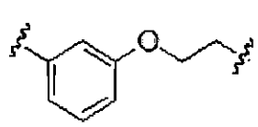
[0013] Tal como se usa en la presente, la expresión "heteroarileno" se refiere genéricamente a cualquier heteroarilo que es un radical divalente. Para otro ejemplo específico, "piridileno" se refiere a un radical de anillo piridilo divalente.

[0014] Los expertos en la técnica entenderán, con respecto a los términos "heteroarilo" y "heteroarileno" que tienen una cantidad designada de átomos de carbono (por ejemplo, "heteroarilo C_{5-6}" o "heteroarileno C_{5-9}"), que al menos uno y, de ser viable, hasta cinco de los átomos de carbono designados están reemplazados por un heteroátomo. Un heteroarilo C_5, por ejemplo, puede ser pirrolilo o, como otro ejemplo, tiazolilo, entre otras posibilidades.

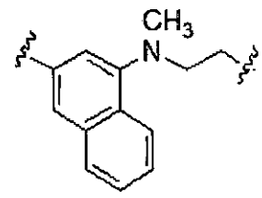
[0015] Tal como se usa en la presente, el término combinado de "arileno-heteroalquileno" se refiere genéricamente a un radical divalente compuesto por el grupo arilo y grupo heteroalquilo que están unidos covalentemente entre sí y en donde el grupo arilo y alquilo comprende cada uno un centro radical adicional que puede estar unido con otro grupo. Los ejemplos de arileno-heteroalquileno incluyen, pero sin limitación:



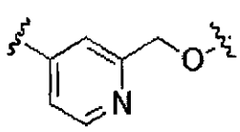
,



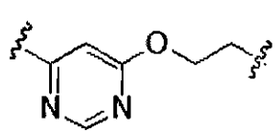
y



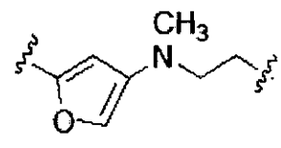
De modo similar, la expresión "heteroarileno-heteroalquileno" se refiere a un radical divalente compuesto por un grupo heteroarilo y un grupo heteroalquilo que están unidos de modo covalente entre sí y en donde el grupo heteroarilo y heteroalquilo comprende cada uno un centro radical adicional al que está unido otro grupo. Los ejemplos de heteroarileno-heteroalquileno incluyen, pero sin limitación



,



y



[0016] Los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "arilo" y "heteroarilo"), en algunas formas de realización, incluirán tanto formas sustituidas como no

sustituidas del radical indicado. Los sustituyentes preferidos para cada tipo de radical se proporcionan a continuación.

[0017] Los sustituyentes para los radicales alquilo (incluyendo aquellos grupos mencionados con frecuencia como alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo) pueden ser una variedad de grupos que incluyen, pero sin limitación, -halógeno, -OR', -NR'R", -SR', -SiR'R"R"', -OC(O)R', -C(O)R', -CO_2R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR"'C(O)NR'R", -NR"$C(O)_2$R', -NHC(NH_2)=NH, -NR'C(NH_2)=NH, -NHC(NH_2)=NR', -NR"'C(NR'R")=N-CN, -NR"'C(NR'R")=NOR', -NHC(NH_2)=NR',-S(O)R', -$S(O)_2$R', -$S(O)_2$NR'R", -NR'$S(O)_2$R", -NR"'$S(O)_2$NR'R", -CN, =O, =S, =N-OH y -NO_2 en una cantidad que va de cero a (2m'+1), donde m' es la cantidad total de átomos de carbono en tal radical. R', R" y R"' se refieren cada uno, de modo independiente, a grupos que incluyen, por ejemplo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, heteroalquilo no sustituido, arilo no sustituido, arilo sustituido con 1-3 halógenos, alquilo C_{1-6} no sustituido, grupos alcoxi C_{1-6} o tioalcoxi C_{1-6} o grupos aril-alquilo C_{1-4} no sustituido, heteroarilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, entre otros. Cuando R' y R" están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R" pretende incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. Otros sustituyentes para radicales alquilo, incluyendo heteroalquilo, alquileno, incluyen por ejemplo, =O, =NR', =N-OR', =N-CN, =NH, en donde R' incluyen sustituyentes tal como se describió con anterioridad.

[0018] De modo similar, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y, en general, están seleccionados del grupo que incluye, pero sin limitación, -halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R", -SR', -R', -CN, -NO_2, -CO_2R', -CONR'R", -C(O)R', -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR"$C(O)_2$R', -NR'C(O)NR"R"', -NHC(NH_2)=NH, -NR'C(NH_2)=NH, -NHC(NH_2)=NR', -S(O)R', -$S(O)_2$R', -$S(O)_2$NR'R", -NR'$S(O)_2$R", -N_3, perfluoro-C_{1-4} alcoxi y perfluoro-alquilo C_{1-4}, en una cantidad que va de cero a la cantidad total de valencias abiertas en el sistema de anillos aromáticos; y donde R', R" y R"' pueden estar seleccionados, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo y heteroarilo no sustituido, (arilo no sustituido)-alquilo C_{1-4} y ariloxi-alquilo C_{1-4} no sustituido. Otros sustituyentes apropiados incluyen cada uno de los sustituyentes de arilo unidos a un átomo del anillo por medio de un alquileno de 1-4 átomos de carbono.

[0019] Tal como se usa en la presente, una línea ondulada, "〰", que intersecta un enlace simple, doble o triple en cualquier estructura química representada en la presente, representa el punto de unión del enlace individual, doble o triple con el resto de la molécula.

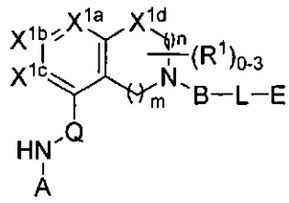
[0020] Tal como se usa en la presente, un "compuesto de la invención" se refiere a un compuesto de la fórmula I o cualquiera de sus formas de realización específicas; o cualquier estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolitos o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la fórmula I o una de sus formas de realización.

[0021] Para describir la cantidad de veces que un sustituyente (por ejemplo, R^{10}) pueda estar unido con una estructura química mostrada en esta solicitud, el sustituyente (por ejemplo, R^{10}) está escrito entre paréntesis y la cantidad posible de apariciones se observa como un rango de superíndice. Por ejemplo, "$-(R^{10})_{0-4}$" significa que el grupo R^{10} puede estar ausente o puede estar presente para hasta cuatro apariciones.

[0022] Tal como se usa en la presente, la expresión "heteroátomo" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

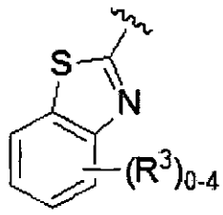
[0023] II. Compuestos

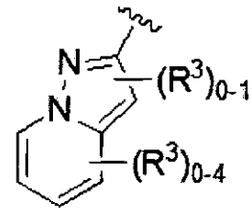
[0024] En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I

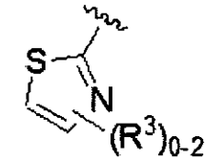


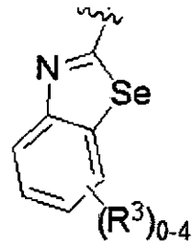
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En la fórmula I, Q está seleccionado del grupo que consiste en $-C(O)-$, $-CH_2-$, $-CH(R^a)-$ y $-C(R^a)_2-$, en donde R^a es alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}. R^1, de estar presente, es un miembro seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, =O, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6} y haloalquilo C_{1-6}. X^{1a}, X^{1b} y X^{1c} están cada uno seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en C(H), $C(R^2)$ y N, en donde al menos uno de X^{1a}, X^{1b} y X^{1c} es C(H) o $C(R^2)$. R^2 está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en $-OR^b$, $-NR^bR^c$, $-SR^b$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2NR^bR^c$, $-R^d$, halógeno, -CN y $-NO_2$, en donde R^b y R^c están cada uno seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno,

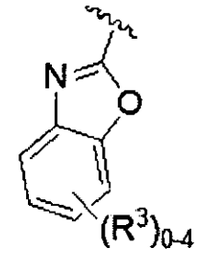
alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4} o opcionalmente R^b y R^c, junto con los átomos a los que está unido, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillos; y R^d está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4} y haloalquilo C_{1-4}. En la fórmula I, X^{1d} está ausente o está seleccionado del grupo que consiste en –O-, -NH-, -N(alquilo C_{1-4})- y -N(C(O)alquilo C_{1-4})-, el subíndice m es un número entero de 1 a 2 y el subíndice n es un número entero de 1 a 3; en donde si X^{1d} está presente, entonces el subíndice n es 2 o 3. En la fórmula I, A es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:

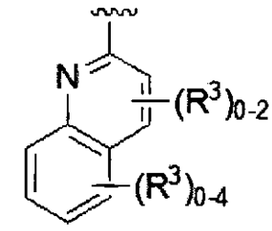


,


,


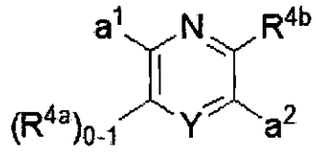
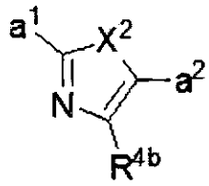


,


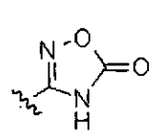
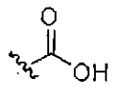
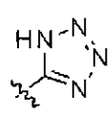
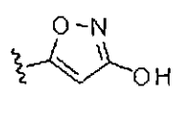
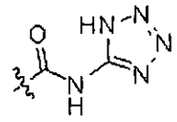
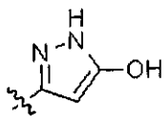
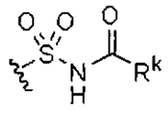
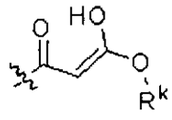
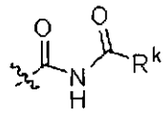
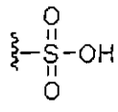
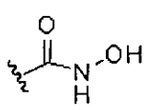
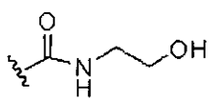
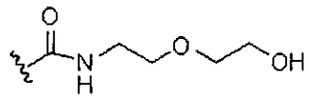
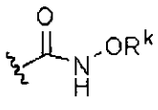
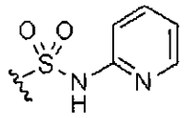
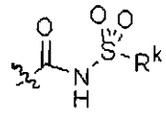
y


;

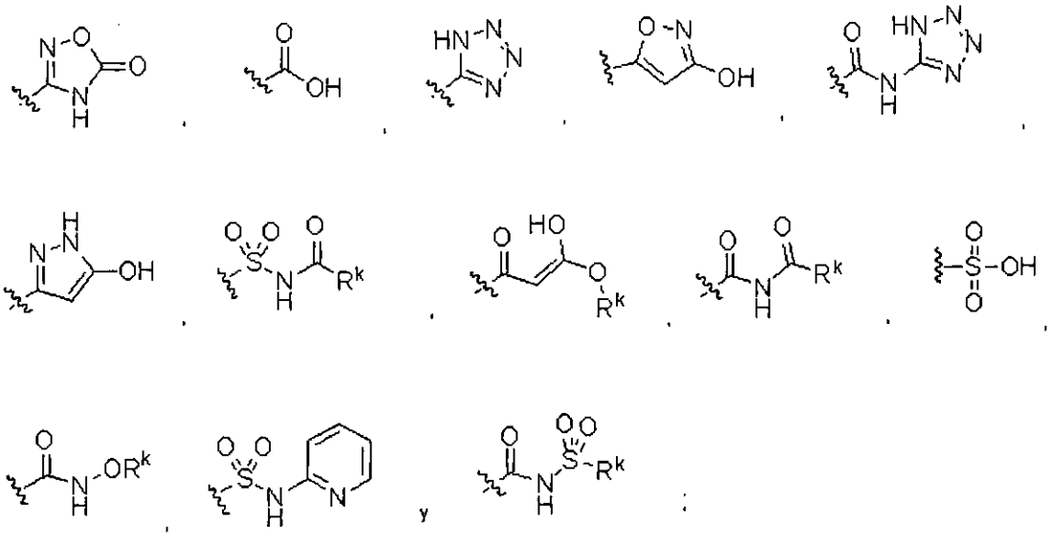
en que R^3, de estar presente, está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en $–NR^eR^f$, $-OR^e$, -CN, $–NO_2$, halógeno, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^g$, $-NR^eS(O)\ R^g$, $-S(O)_2R^g$, $-S(O)R^g$ y $–R^g$, R^e y R^f en cada aparición están cada uno seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4} y $-(CH_2)_{1-4}$ fenilo o R^e y R^f o R^e y R^g, junto con el átomo al que está unido, están opcionalmente combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillos; y R^g está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4} y haloalquilo C_{1-4}. En la fórmula I, B es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:


y


en que Y es N, C(H) o C(R^{4a}); X^2 es –N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, O o S. R^{4a}, de estar presente, está seleccionado, de modo independiente, de alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, halógeno y -CN; R^{4b} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en -C(O)OR^i, -C(O)NR^hR^i, -C(O)R^i, -$NR^hC(O)R^i$, -$NR^hC(O)NR^hR^i$, -OC(O)NR^hR^i, -$NR^hC(O)OR^i$, -C(=NOR^h)NR^hR^i, -$NR^hC(=NCN)NR^hR^i$, -$NR^hS(O)_2NR^hR^i$, -$S(O)_2R^i$, -$S(O)_2NR^hR^i$, -$N(R^h)S(O)_2R^i$, -$NR^hC(=NR^i)NR^hR^i$, -C(=S)NR^hR^i, -C(=NR^h)NR^hR^i, halógeno, -NO_2 y -CN, en donde R^h y R^i en cada aparición están cada uno seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo y –$(CH_2)_{1-4}$-fenilo. R^j está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo y –$(CH_2)_{1-4}$ fenilo. R^h y R^i o R^h y R^j, junto con el átomo al que está unido están opcionalmente combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillos; o en la alternativa, R^{4b} está seleccionado del grupo que consiste en:














y




en que R^k está seleccionado de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7} y haloalquilo C_{1-6}. En ciertas formas de realización, R^{4b} está seleccionado del grupo que consiste en:

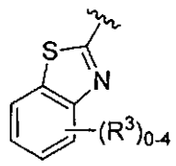


en que R^k está seleccionado de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7} y haloalquilo C_{1-6}. Para el grupo B en la fórmula I, el grupo a^1 representa el punto de unión del grupo B con el átomo de nitrógeno en la fórmula I y a^2 representa el punto de unión del grupo B con el grupo L en la fórmula I. En la fórmula I, L está ausente o es un ligador seleccionado del grupo que consiste en arilen C_{6-10}-heteroalquileno C_{1-6}, heteroarilen C_{5-9}-heteroalquileno C_{1-6}, heteroalquileno C_{1-6}, alquileno C_{1-6}, haloalquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6}, alquinileno C_{2-6}, -NH-, -S- y -O-, en donde las porciones de alquileno, alquenileno, alquinileno o heteroalquileno del grupo L está sustituido con 0 a 4 sustituyentes R^{5a} seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-R^m$ y =O y las porciones aromáticas del grupo L está sustituido con 0 a 4 sustituyentes R^{5b} seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-OR^n$, $-NR^nR^o$, $-R^n$, $-NO_2$ y CN; en donde R^m está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-6}, heterocicloalquil C_{3-7}-heterocicloalquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}. Opcionalmente cualquiera de dos sustituyentes R^{5a} unidos al mismo átomo o a diferentes átomos de L se puede combinar para formar un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillos; y en donde R^n y R^o, en cada aparición, están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6} y haloalquilo C_{1-6} y en donde

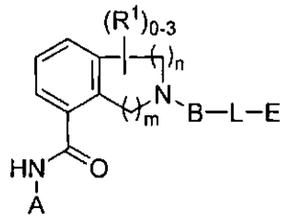
opcionalmente R^n y R^o, junto con los átomos a los que está unido, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillos. En la fórmula I, E es hidrógeno o halógeno; o en la alternativa E está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo C_{5-6}, heterocicloalquilo C_{3-7} y cicloalquilo C_{3-7} y opcionalmente fusionado con E son 1 o 2 anillos seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo benceno y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros, en donde E y cada anillo opcionalmente fusionado con E está independientemente sustituido con 0 a 5 R^6 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-NR^pR^q$, $-SR^p$, $-OR^p$, $-C(O)OR^p$, $-C(O)NR^pR^q$, $-C(O)R^p$, $-NR^pC(O)R^q$, $-OC(O)R^r$, $-NR^pC(O)NR^pR^q$, $-OC(O)NR^pR^q$, $-NR^pC(O)OR^r$, $-C(=NOR^p)NR^pR^q$, $-NR^pC(=N-CN)NR^pR^q$, $-NR^pS(O)_2NR^pR^q$, $-S(O)_2R^r$, $-S(O)_2NR^pR^q$, $-R^r$, $-R^s$, $-NO_2$, $-N_3$, =O, -CN, $-Z^1-NR^pR^q$, $-Z^1-SR^p$, $-Z^1-OR^p$, $-Z^1-C(O)OR^p$, $-Z^1-C(O)NR^pR^q$, $-Z^1-C(O)R^p$, $-Z^1-NR^pC(O)R^q$, $-Z^1-OC(O)R^r$, $-Z^1-NR^pC(O)NR^pR^q$, $-Z^1-OC(O)NR^pR^q$, $-Z^1-NR^pC(O)OR^r$, $-Z^1-C(=NOR^p)NR^pR^q$, $-Z^1-NR^pC(=N-CN)NR^pR^q$, $-Z^1-NR^pS(O)_2NR^pR^q$, $-Z^1-S(O)_2R^r$, $-Z^1-S(O)_2NR^pR^q$, $-Z^1-NO_2$, $-Z^1-N_3$, $-Z^1-R^s$ y $-Z^1$-CN; en donde Z^1 está seleccionado del grupo que consiste en alquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6}, alquinileno C_{2-6} y heteroalquileno C_{1-6}; R^p y R^q están cada uno seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo C_{3-7}, fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$-fenilo; y R^r está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{3-10}, fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$-fenilo. Opcionalmente dentro de cada sustituyente R^6 R^p y R^q o R^p y R^r, junto con el átomo al que está unido, están opcionalmente combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillos; R^s está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo C_{5-6}, heterocicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-7} y opcionalmente fusionado con R^s es 1 o 2 anillos seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo benceno y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros y en donde R^s y cada anillo opcionalmente fusionado con R^s está sustituido cada uno, de modo independiente, con 0 a 5 R^7 sustituyentes seleccionados del grupo que

consiste en halógeno, $-NR^tR^u$, $-SR^t$, $-OR^t$, $-C(O)OR^t$, $-C(O)NR^tR^u$, $-C(O)R^t$, $-NR^tC(O)R^v$, $-OC(O)R^v$, $-NR^tC(O)NR^tR^u$, $-OC(O)NR^tR^r$, $-NR^tC(O)OR^v$, $-C(=NOR^t)NR^tR^u$, $-NR^tC(=N-CN)NR^tR^u$, $-NR^tS(O)_2NR^tR^u$, $-S(O)_2R^v$, $-S(O)_2NR^tR^u$, $-R^v$, $-NO_2$, $-N_3$, =O, -CN, $-Z^2-NR^tR^u$, $-Z^2-SR^t$, $-Z^2-OR^t$, $-Z^2-C(O)OR^t$, $-Z^2-C(O)NR^tR^u$, $-Z^2-C(O)R^v$, $-Z^2-NR^tC(O)R^u$, $-Z^2-OC(O)R^v$, $-Z^2-NR^tC(O)NR^tR^u$, $-Z^2-OC(O)NR^tR^u$, $-Z^2-NR^tC(O)OR^v$, $-Z^2-C(=NOR^t)NR^tR^u$, $-Z^2-NR^tC(=N-CN)NR^tR^u$, $-Z^2-NR^tS(O)_2NR^tR^u$, $-Z^2-S(O)_2R^v$, $-Z^2-S(O)_2NR^tR^u$, $-Z^2-NO_2$, $-Z^2-N_3$ y $-Z^2-CN$. Z^2 está seleccionado del grupo que consiste en alquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6}, alquinileno C_{2-6}, heteroalquileno C_{1-6}, R^t y R^u están cada uno seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-(CH_2)_{1-4}$-fenilo, cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{3-7}; R^v está seleccionado de alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-(CH_2)_{1-4}$-fenilo, cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{3-7}; y dentro de cada sustituyente R^7, R^t y R^u o R^t y R^v, junto con el átomo al que está unido, opcionalmente se combinan para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillos.

[0025] En una primera forma de realización, en compuestos de la fórmula I, A es

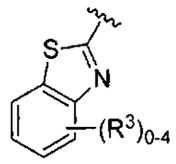


[0026] En una segunda forma de realización, en compuestos de la fórmula I o dentro de su primera forma de realización, el compuesto tiene la fórmula I-a

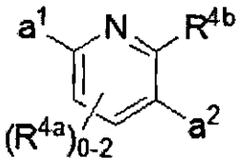
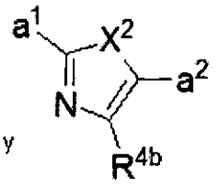


I-a.

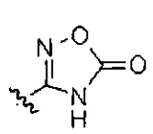
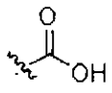
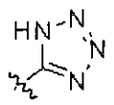
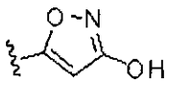
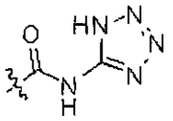
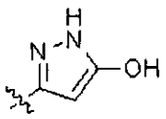
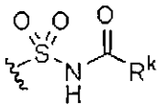
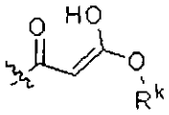
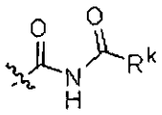
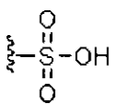
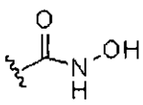
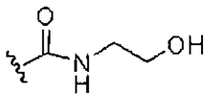
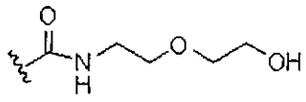
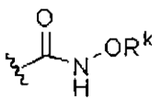
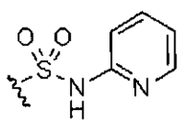
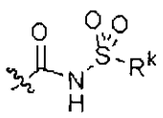
Dentro de la segunda forma de realización, R^1 es halógeno, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6} u =O. El subíndice n es el número entero 2 o 3; y el subíndice m es un número entero de 1 a 2. A es



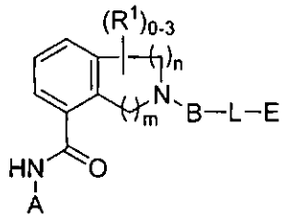
Además, dentro de esta segunda forma de realización, B es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:

en que R^{4b} está seleccionado del grupo que consiste en

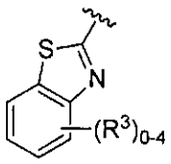















y


[0027] En una tercera forma de realización, en compuestos de la fórmula I o dentro de su primera forma de realización, el compuesto es de la fórmula I-a

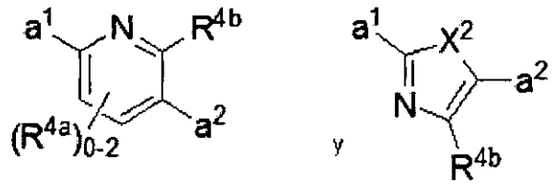


I-a;

en que R^1 es halógeno, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6} u =O; el subíndice n es un número entero de 2 a 3; y el subíndice m es un número entero de 1 a 2. En esta tercera forma de realización, A es


;

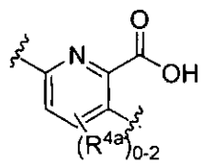
y B es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:



en que R^{4b} está seleccionado del grupo que consiste en -C(O)OR^i, -C(O)NR^{h}R^i, -C(O)R^i, -NR^{h}C(O)R^i, -NR^{h}C(O)NR^{h}R^i, -OC(O)NR^{h}R^i, -NR^{h}C(O)OR^i, -C(=NOR^h)NR^{h}R^i, -NR^{h}C(=NCN)NR^{h}R^i, -NR^{h}S(O)$_2$NR^{h}R^i, -S(O)$_2$R^i, -S(O)$_2$NR^{h}R^i, -N(R^h)S(O)$_2$R^i, -NR^{h}C(=NR^i)NR^{h}R^i, -C(=S)NR^{h}R^i, -C(=NR^h)NR^{h}R^i, -R^j, halógeno, -NO$_2$ y -CN.

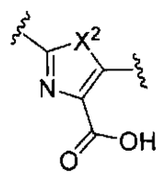
[0028] En una cuarta forma de realización, dentro de ciertos aspectos de la segunda y la tercera forma de realización de compuestos de la fórmula I, el subíndice n es 2 y el subíndice m es 1.

[0029] En una quinta forma de realización, dentro de ciertos aspectos de la segunda forma de realización de compuestos de la fórmula I, R^1 está ausente; y B es



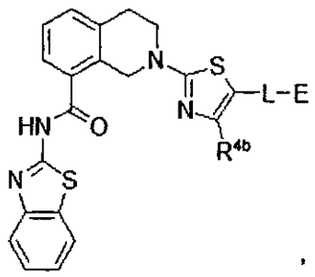
en que R^{4a}, de estar presente está seleccionado de halógeno y alquilo C_{1-4}; en donde el subíndice n es 2 y el subíndice m es 1.

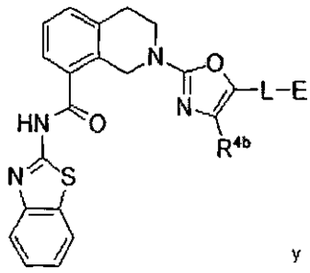
[0030] En una sexta forma de realización, dentro de ciertos aspectos de la segunda forma de realización de compuestos de la fórmula I, R^1 está ausente; y B es



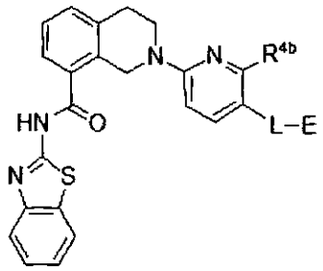
en que el subíndice n es 2 y el subíndice m es 1.

[0031] En una séptima forma de realización, dentro de los compuestos de la fórmula I o con la primera, segunda o tercera forma de realización, un compuesto de la invención es de una fórmula seleccionada del grupo que consiste en





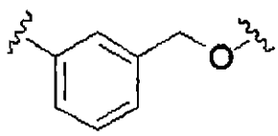
y



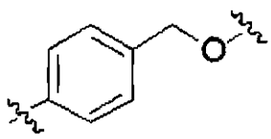
II-a **II-b** **II-c**

[0032] En una octava forma de realización, dentro de ciertos aspectos de la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima forma de realización de compuestos de la invención, L está ausente o es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en arilen C_{6-10}-heteroalquileno C_{1-6} y heteroarilen C_{5-9}-heteroalquileno C_{1-6} opcionalmente sustituidos.

[0033] En una novena forma de realización dentro de ciertos aspectos de la octava forma de realización de compuestos de la fórmula I, L está seleccionado del grupo que consiste en



y

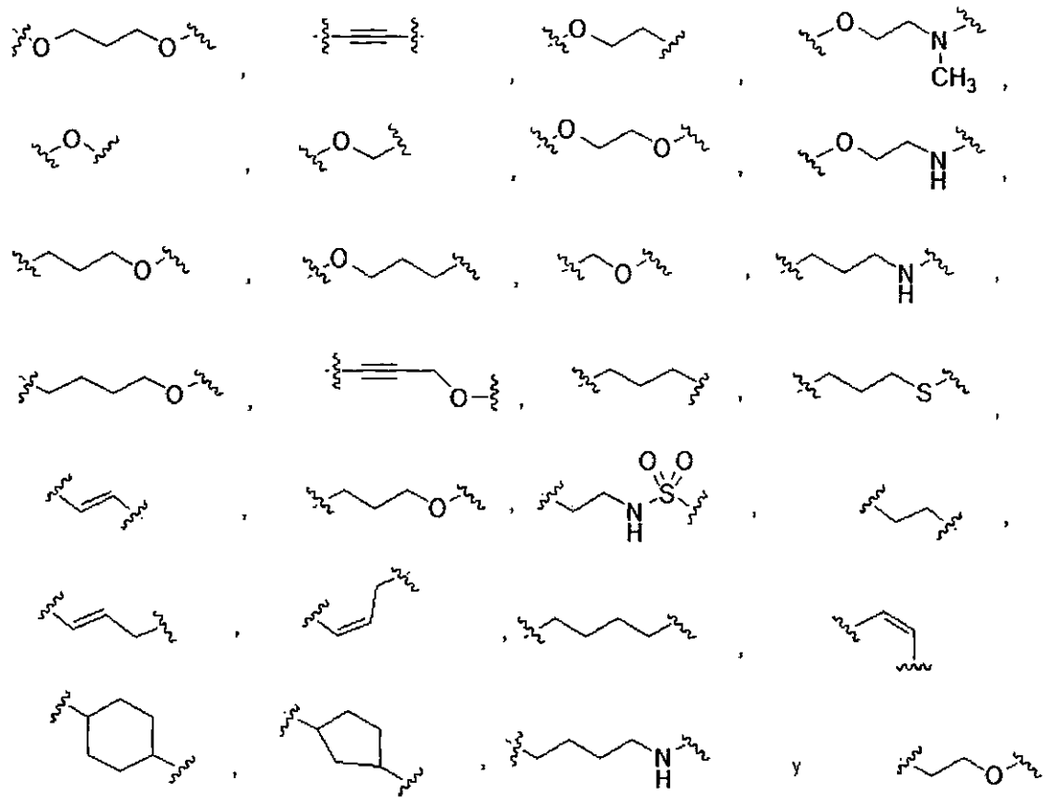


[0034] En una décima forma de realización, dentro de ciertos aspectos de la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima forma de realización de compuestos de la fórmula I, L es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en heteroalquileno C_{1-6}, alquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6} y alquinileno C_{2-6} opcionalmente sustituidos.

[0035] En una undécima forma de realización, dentro de ciertos aspectos de la décima forma de realización de compuestos de la fórmula I, L está seleccionado del grupo que consiste en opcionalmente sustituidos alquilenoxi C_{1-4}, alquenilenoxi C_{2-4}, alquinilenoxi C_{2-4} y alquileno C_{1-4}, en donde L está sustituido con 0 a 4 grupos R^m y en donde cualquiera de dos grupos R^m ubicados en el mismo átomo o en un átomo diferente de L están opcionalmente combinados para formar un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillos.

[0036] En una duodécima forma de realización, dentro de ciertos aspectos de la décima forma de realización de compuestos de la fórmula I, L está seleccionado

del grupo que consiste en



[0037] En una decimotercera forma de realización, dentro de ciertos aspectos de la segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima o duodécima forma de realización de compuestos de la fórmula I, E es hidrógeno.

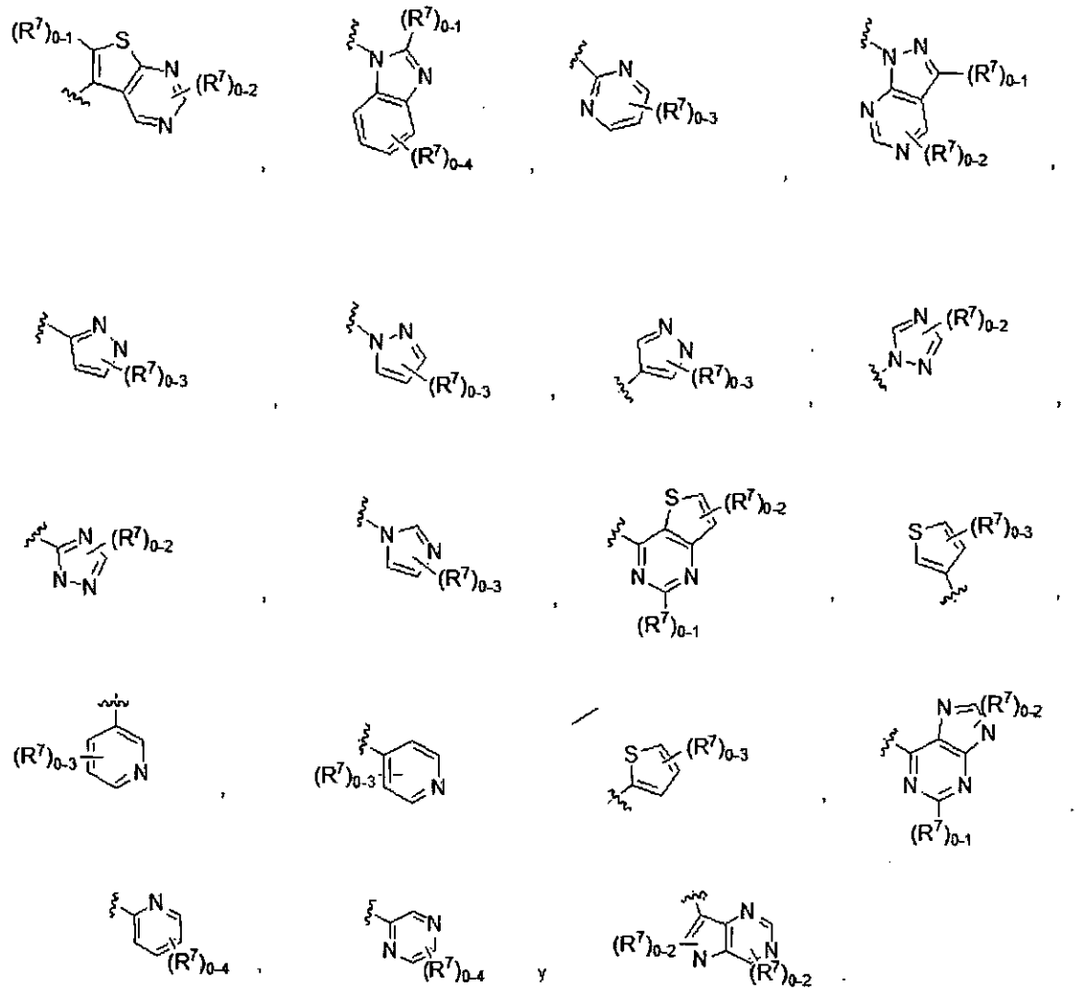
[0038] En una decimocuarta forma de realización y dentro de ciertos aspectos de la segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima o decimotercera forma de realización de compuestos de la fórmula I, E está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo C_{5-6} y heterocicloalquilo C_{3-7} y opcionalmente fusionado con E es un anillo seleccionado, de modo independiente, de anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo benceno y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros, en donde E y el anillo opcionalmente fusionado están sustituidos juntos con un total de 1 a 3 sustituyentes R^6 sustituyentes, en donde un sustituyente R^6 es $-NR^pR^q$, $-Z^1-NR^pR^q$, $-R^s$ o $-Z^1-R^s$.

[0039] En una decimoquinta forma de realización, dentro de ciertos aspectos de la decimocuarta forma de realización de compuestos de la fórmula I, dicho un sustituyente R^6 es $-NR^pR^q$ o $-Z^1-NR^pR^q$.

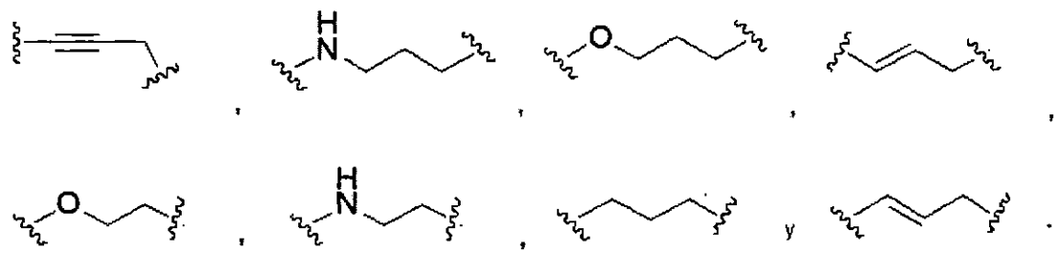
[0040] En una decimosexta forma de realización, dentro de ciertos aspectos de la decimoquinta forma de realización de la fórmula I, 1 o 2 sustituyentes R^6 están

seleccionados del grupo que consiste en flúor y cloro.

[0041] En una decimoséptima forma de realización, dentro de ciertos aspectos de la decimocuarta forma de realización de compuestos de la fórmula I, dicho un sustituyente R^6 es R^s o $-Z^1-R^s$, en donde R^s es de una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:

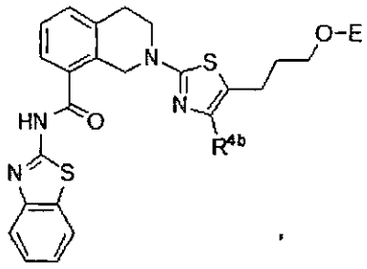


[0042] En una decimoctava forma de realización, dentro de ciertos aspectos de la decimocuarta, decimoquinta, decimosexta o decimoséptima forma de realización de compuestos de la fórmula I, Z^1 está seleccionado del grupo que consiste en:

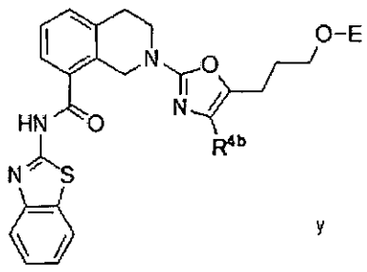


[0043] En una decimonovena forma de realización, dentro de ciertos aspectos de la cuarta, décima, undécima o duodécima forma de realización de compuestos de

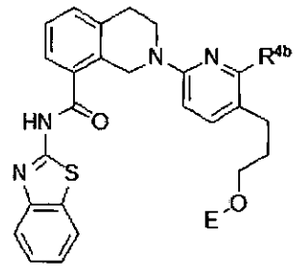
la fórmula I, el compuesto es de una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



,

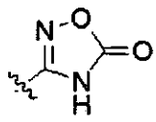


y

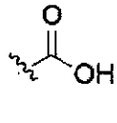


III-a **III-b** **III-c**

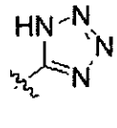
en que R^{4b} está seleccionado del grupo que consiste en



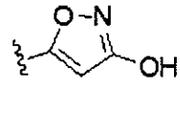
,



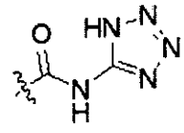
,



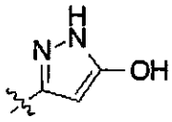
,



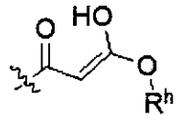
,



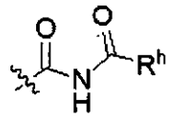
,



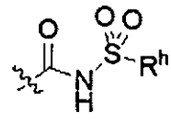
,



,



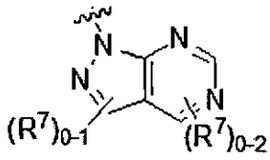
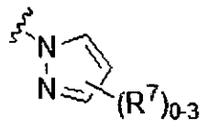
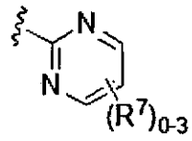
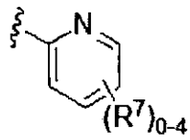
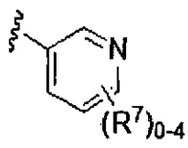
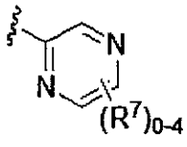
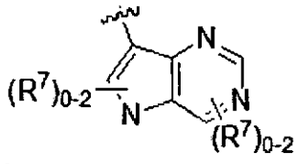
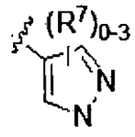
y



y E es fenilo, y está sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^6.

[0044] En una vigésima forma de realización, dentro de ciertos aspectos de la decimonovena forma de realización del compuesto de la fórmula I, R^{4b} es –C(O)OH.

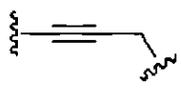
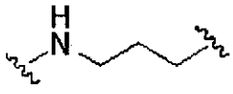
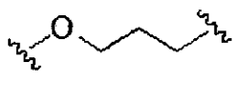
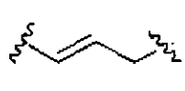
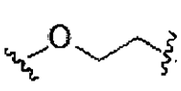
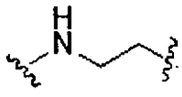
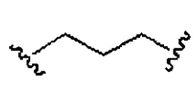
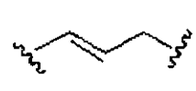
[0045] En una vigésimo primera forma de realización, dentro de ciertos aspectos de la primera, segunda, tercera, cuarta, séptima o decimonovena forma de realización de compuestos de la fórmula I, E es –fenilo, en donde el grupo fenilo está sustituido en la posición meta o para con un grupo R^s opcionalmente sustituido es de una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:

[0046] En una vigésimo segunda forma de realización, dentro de ciertos aspectos de la decimoséptima o vigésimo primera formas de realización de compuestos de la fórmula I, al menos un R^7, de estar presente, está seleccionado del grupo que consiste en $-NR^tR^u$ y $-Z^2-NR^tR^u$.

[0047] En una vigésimo tercera forma de realización, dentro de ciertos aspectos de la vigésimo segunda forma de realización de compuestos de la fórmula I, Z^2 está seleccionado de alquileno C_{1-4}, alquenileno C_{2-4}, alquinileno C_{2-4} y heteroalquileno C_{1-4}.

[0048] En una vigésimo cuarta forma de realización, dentro de ciertos aspectos de la vigésimo tercera forma de realización de compuestos de la fórmula I, Z^2 está seleccionado del grupo que consiste en

[0049] En una vigésimo quinta forma de realización, para compuestos de la fórmula I, el compuesto es de una fórmula seleccionada del grupo establecido en la Figura 1.

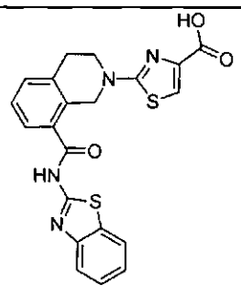
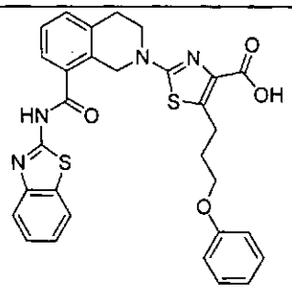
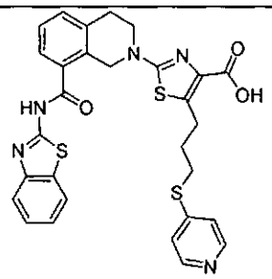
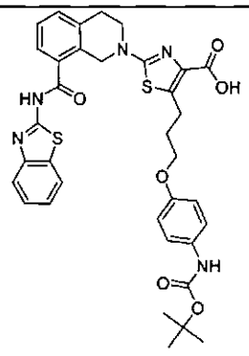
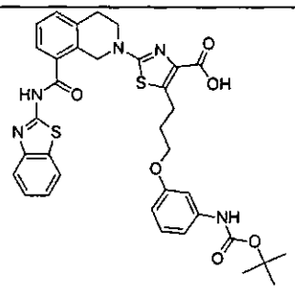
[0050] En una vigésimo sexta forma de realización, para compuestos de la fórmula I, el compuesto es de una fórmula seleccionada del grupo que consiste en la fórmula IV-a, IV-b, IV-c, IV-e y IV-i en la Figura 1.

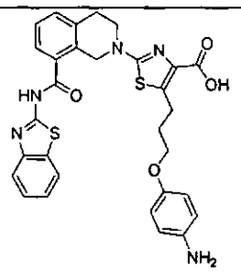
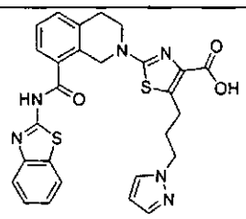
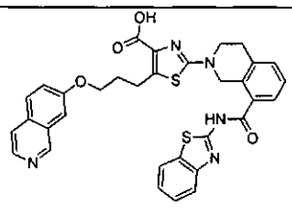
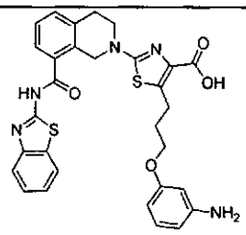
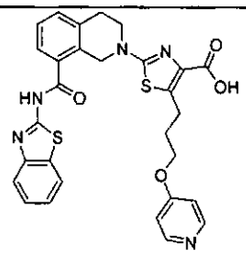
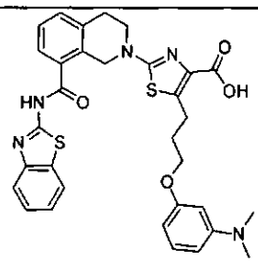
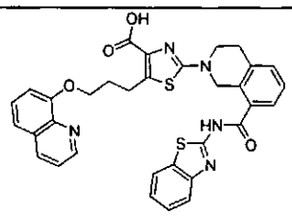
[0051] En una vigésimo séptima forma de realización, en compuestos de la fórmula I o dentro de ciertos aspectos de la primera, segunda, tercera, séptima o decimonovena forma de realización, E está seleccionado del grupo establecido en

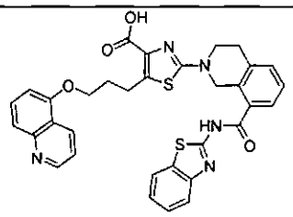
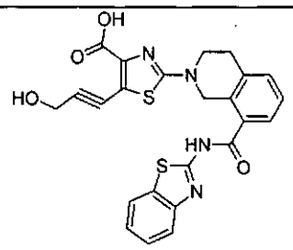
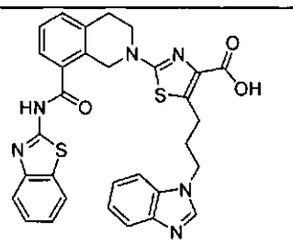
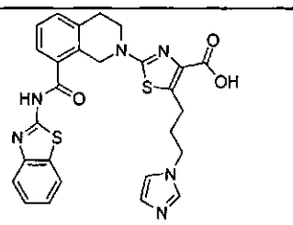
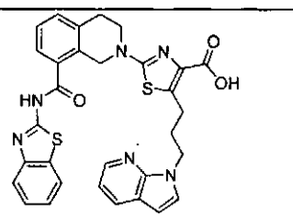
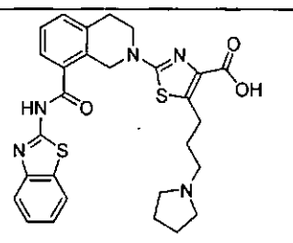
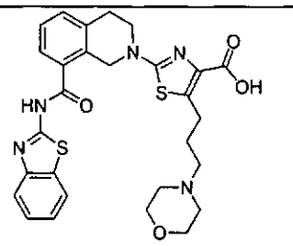
la Figura 2-A, Figura 2-B, Figura 2-C, Figura 2-D o Figura 2-E.

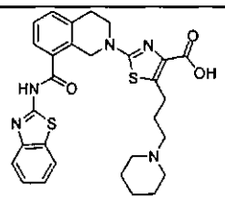
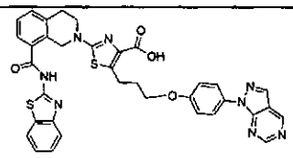
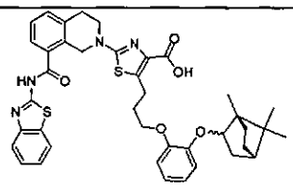
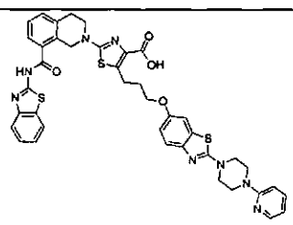
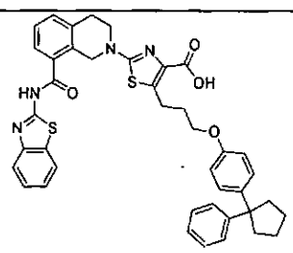
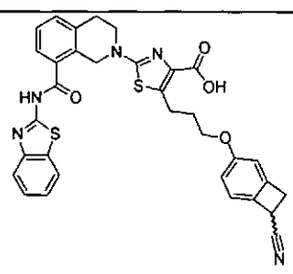
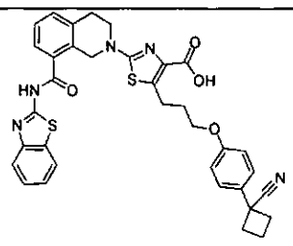
[0052] En una vigésimo octava forma de realización, compuestos de la fórmula I están seleccionados del grupo establecido en la Tabla 1 (siguiente).

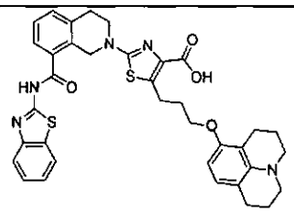
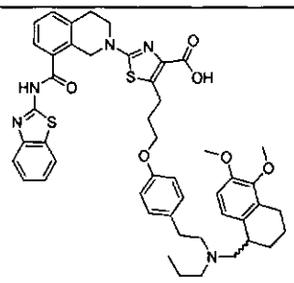
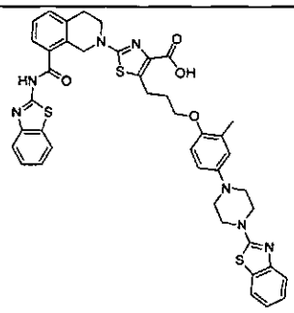
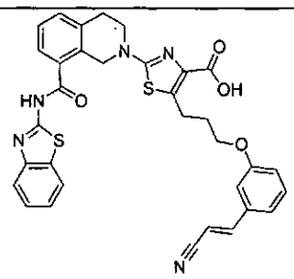
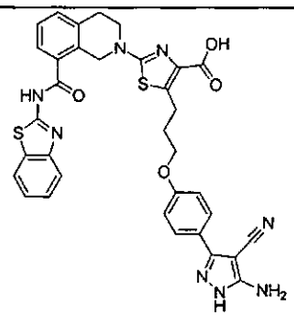
Tabla 1

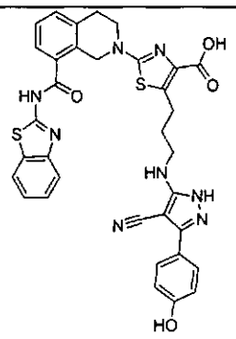
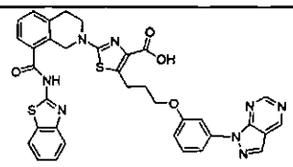
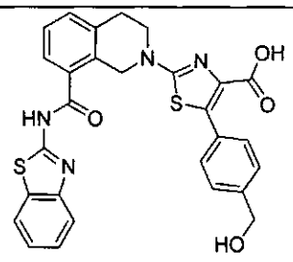
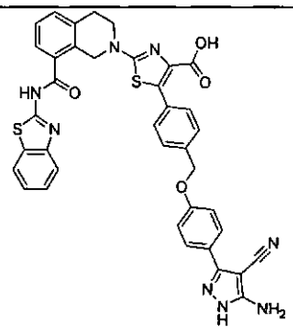
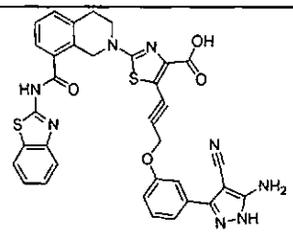
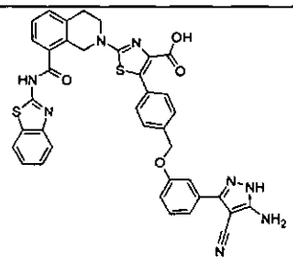
N.º	Estructura	Nombre
1		**ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico**
2		**ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-fenoxipropil)tiazol-4-carboxílico**
3		**ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(piridin-4-iltio)propil)tiazol-4-carboxílico**
4		**ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(ter-butoxicarbonilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico**
5		**ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(3-(ter-butoxicarbonilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico**

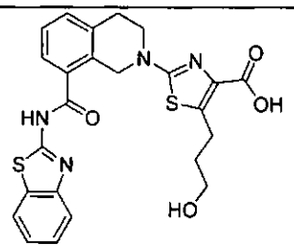
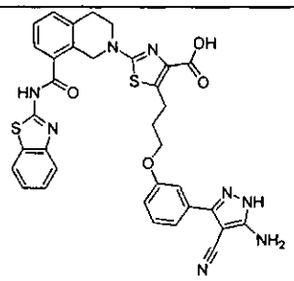
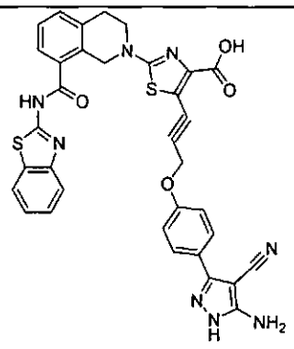
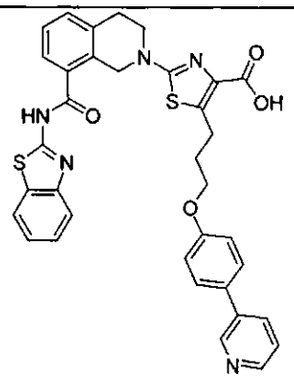
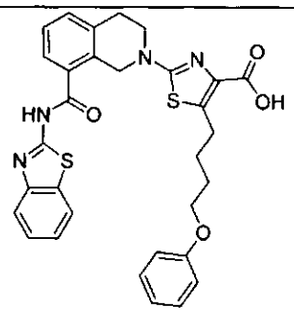
N.º	Estructura	Nombre
6		ácido 5-(3-(4-aminofenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
7		ácido 5-(3-(1H-pirazol-1-il)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
8		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(isoquinolin-7-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico
9		ácido 5-(3-(3-aminofenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
10		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(piridin-4-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico
11		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(3-(dimetilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
12		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(quinolin-8-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico

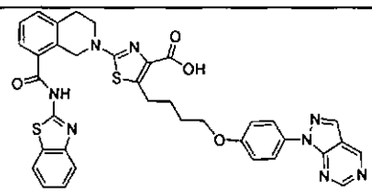
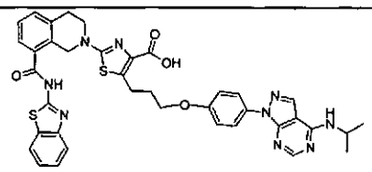
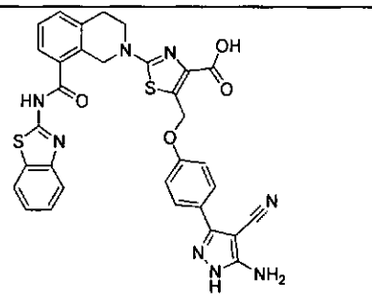
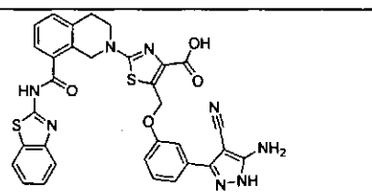
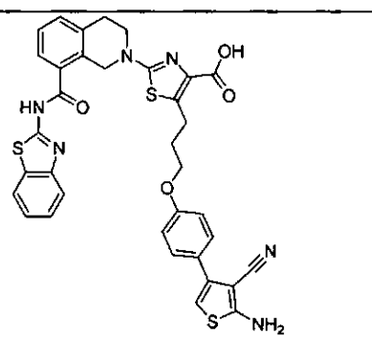
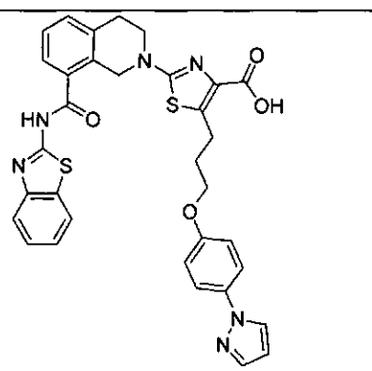
N.º	Estructura	Nombre
13		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(quinolin-5-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico
14		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxiprop-1-inil)tiazol-4-carboxílico
15		ácido 5-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
16		ácido 5-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
17		ácido 5-(3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
18		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(pirrolidin-1-il)propil)tiazol-4-carboxílico
19		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-morfolinopropil)tiazol-4-carboxílico

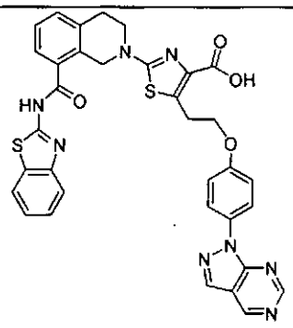
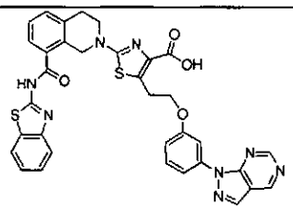
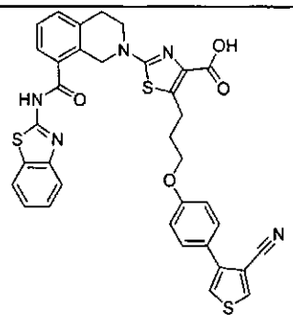
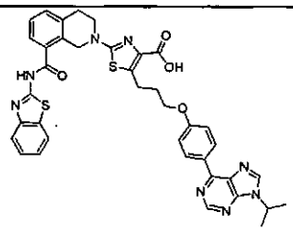
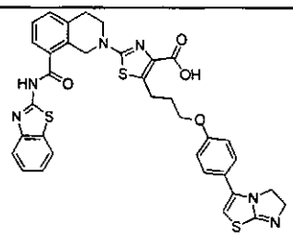
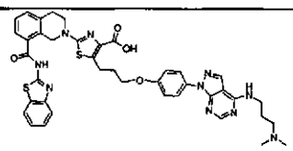
N.º	Estructura	Nombre
20		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(piperidin-1-il)propil)tiazol-4-carboxílico
21		ácido 5-(3-(4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
22		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(2-((1S,4S)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]heptan-2-iloxi)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
23		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(2-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico
24		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(1-fenilciclopentil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
25		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(1-ciano-1,2-dihidrociclobutabenzen-4-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico
26		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(1-cianociclobutil)fenoxi)propil)tiazol-4-

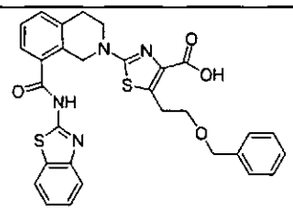
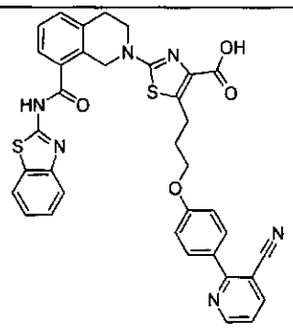
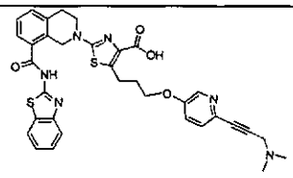
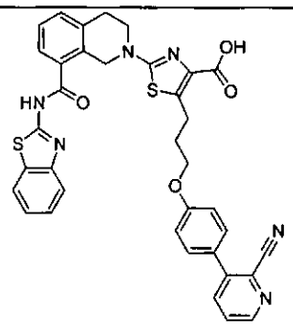
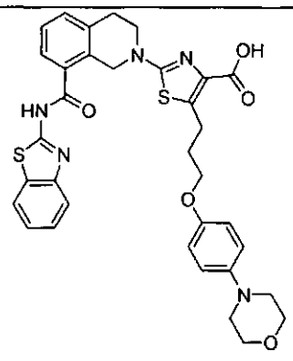
N.º	Estructura	Nombre
		carboxílico
27		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(1,2,3,5,6,7-hexahidropirido[3,2,1-ij]quinolin-8-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico
28		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(2-(((5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)(propil)amino)etil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
29		ácido 5-(3-(4-(4-(benzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)-2-metilfenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
30		ácido (E)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(3-(2-cianovinil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
31		ácido 5-(3-(4-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico

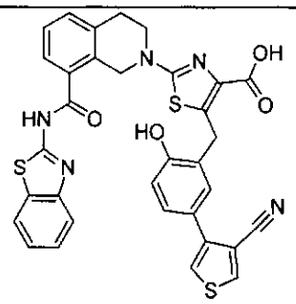
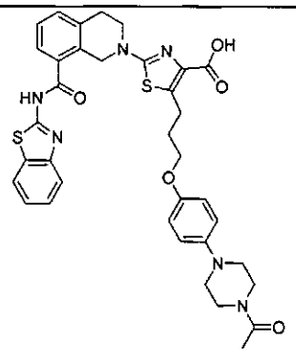
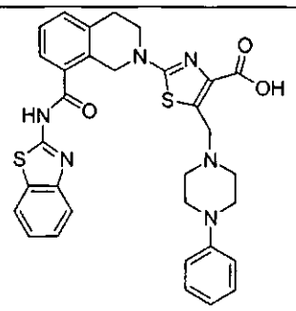
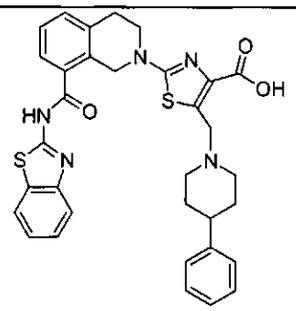
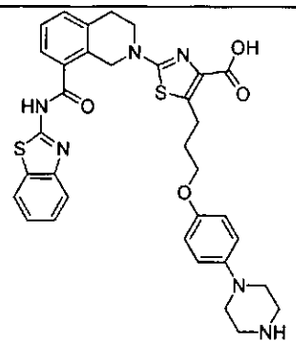
N.º	Estructura	Nombre
32		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-ilamino)propil)tiazol-4-carboxílico
33		ácido 5-(3-(3-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
34		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(4-(hidroximetil)fenil)tiazol-4-carboxílico
35		ácido 5-(4-((4-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)fenil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
36		ácido 5-(3-(3-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)prop-1-inil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
37		ácido 5-(4-((3-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)fenil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico

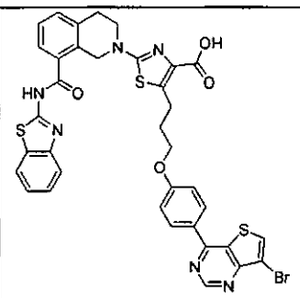
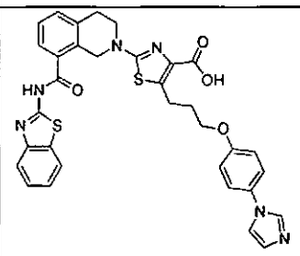
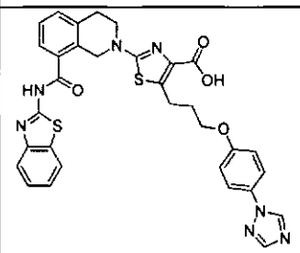
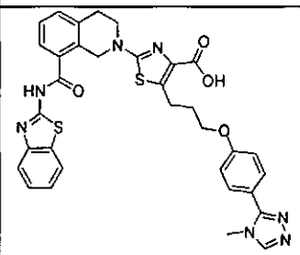
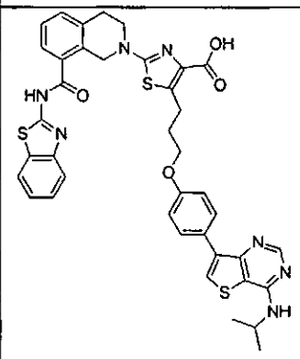
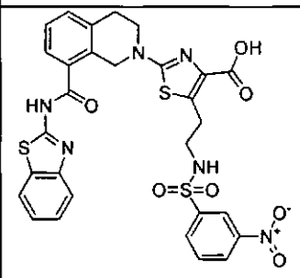
N.º	Estructura	Nombre
38		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxipropil)tiazol-4-carboxílico
39		ácido 5-(3-(3-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
40		ácido 5-(3-(4-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)prop-1-inil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
41		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(piridin-3-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
42		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(4-fenoxibutil)tiazol-4-carboxílico

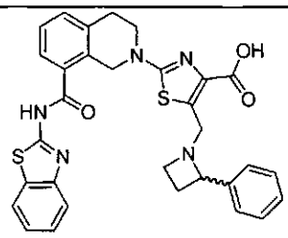
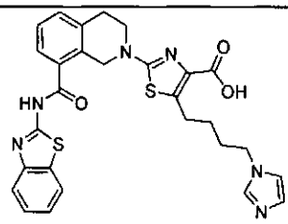
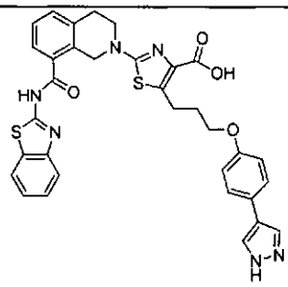
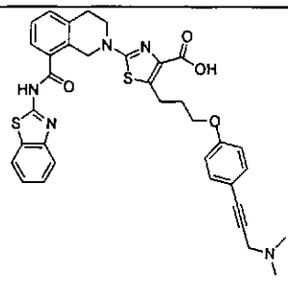
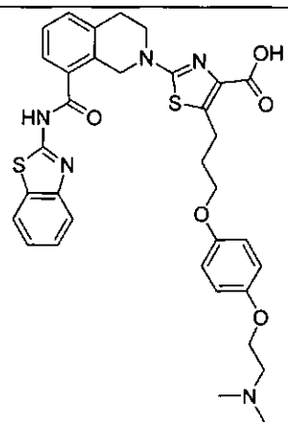
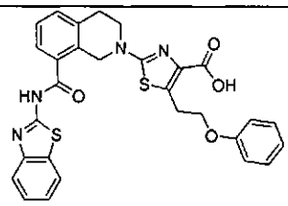
N.º	Estructura	Nombre
43		ácido 5-(4-(4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)butil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
44		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-(isopropilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
45		ácido 5-((4-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
46		ácido 5-((3-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
47		ácido 5-(3-(4-(5-amino-4-cianotiofen-3-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
48		ácido 5-(3-(4-(1H-pirazol-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico

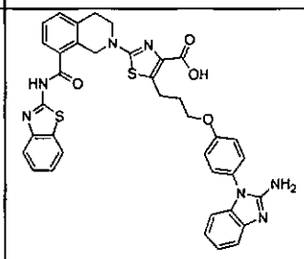
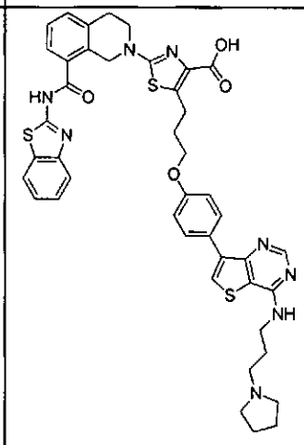
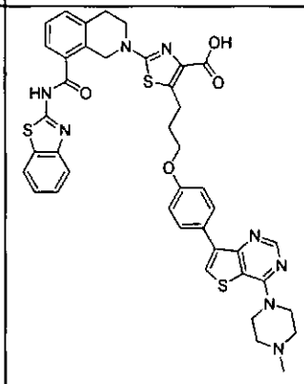
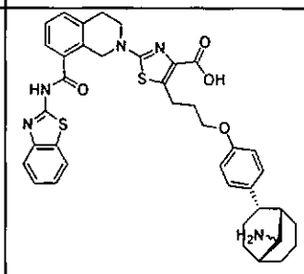
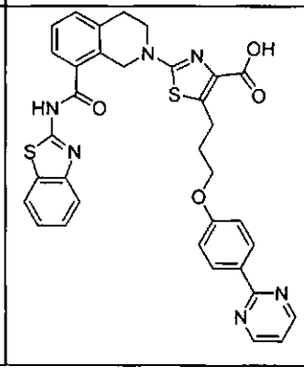
N.º	Estructura	Nombre
49		ácido 5-(2-(4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)etil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
50		ácido 5-(2-(3-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)etil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
51		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-cianotiofen-3-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
52		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(9-isopropil-9H-purin-6-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
53		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-3-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
54		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-(3-(dimetilamino)propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico

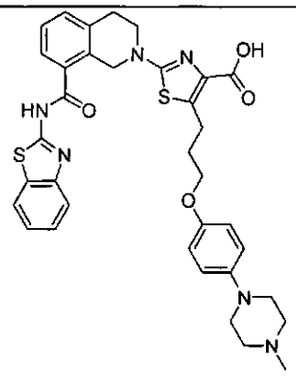
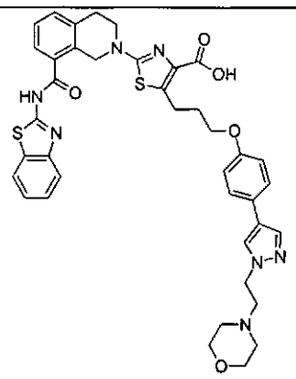
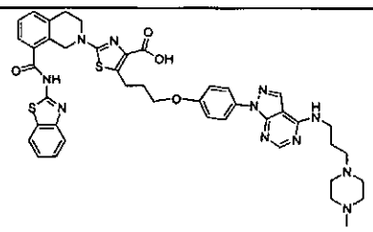
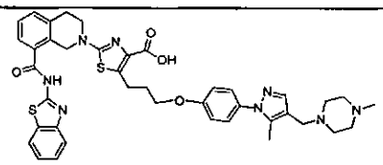
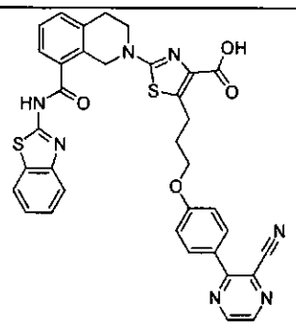
N.º	Estructura	Nombre
55		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(2-(benciloxi)etil)tiazol-4-carboxílico
56		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-cianopiridin-2-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
57		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(6-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)piridin-3-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico
58		2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(2-cianopiridin-3-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
59		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-morfolinofenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico

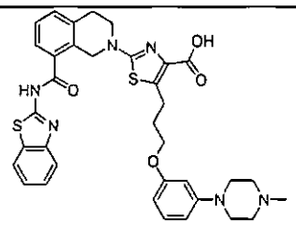
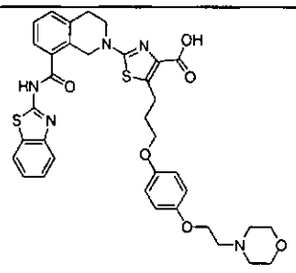
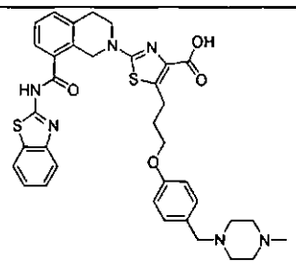
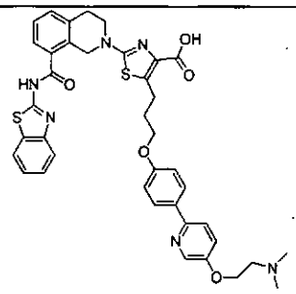
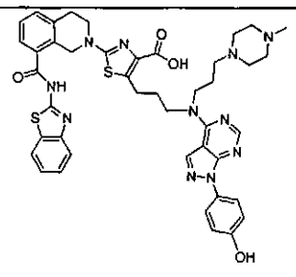
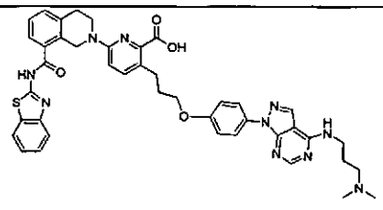
N.º	Estructura	Nombre
60		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(5-(4-cianotiofen-3-il)-2-hidroxibencil)tiazol-4-carboxílico
61		ácido 5-(3-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
62		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)tiazol-4-carboxílico
63		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-((4-fenilpiperidin-1-il)metil)tiazol-4-carboxílico
64		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(piperazin-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico

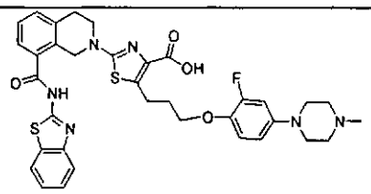
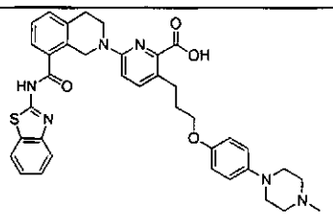
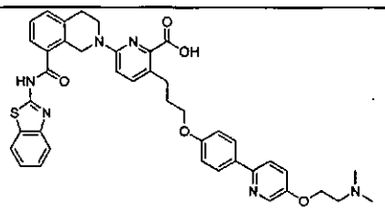
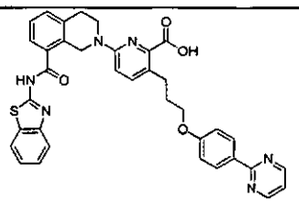
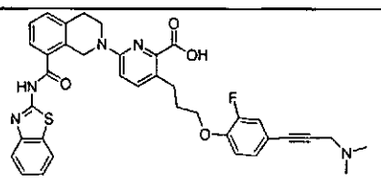
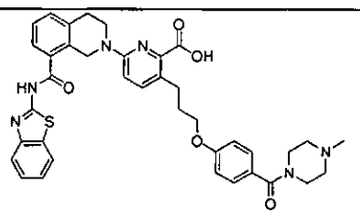
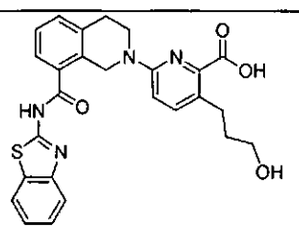
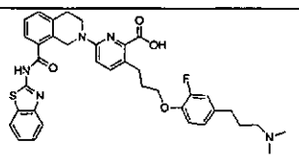
N.º	Estructura	Nombre
65		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(7-bromotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
66		ácido 5-(3-(4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
67		ácido 5-(3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
68		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
69		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-(isopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
70		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(2-(3-nitrofenilsulfonamido)etil)tiazol-4-carboxílico

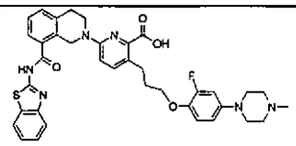
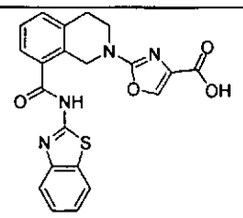
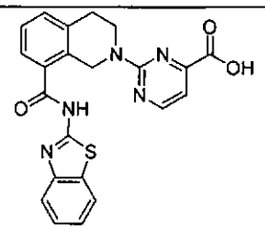
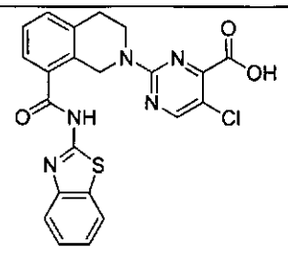
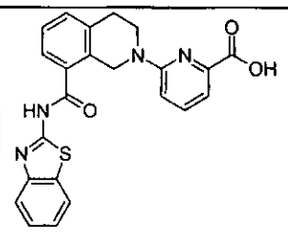
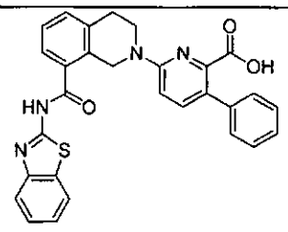
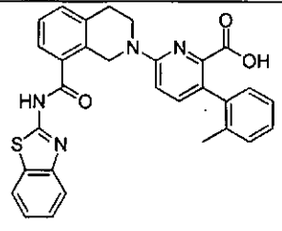
N.º	Estructura	Nombre
71		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-((2-fenilazetidin-1-il)metil)tiazol-4-carboxílico
72		ácido 5-(4-(1H-imidazol-1-il)butil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
73		ácido 5-(3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
74		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
75		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
76		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(2-fenoxietil)tiazol-4-carboxílico

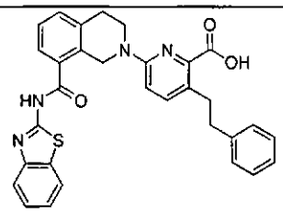
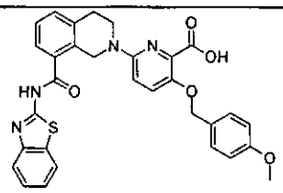
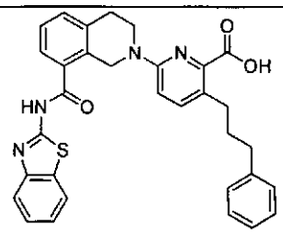
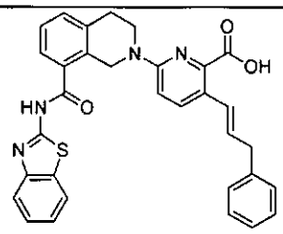
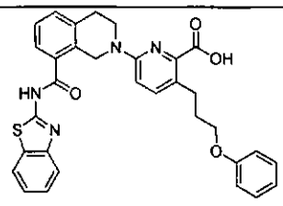
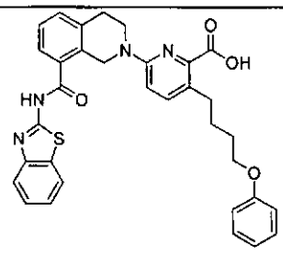
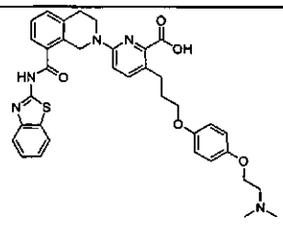
N.º	Estructura	Nombre
77		ácido 5-(3-(4-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
78		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-(3-(pirrolidin-1-il)propilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
79		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
80		ácido 5-(3-(4-((1S,2S,5R)-9-aminobiciclo[3,3,1]nonan-2-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
81		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(pirimidin-2-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico

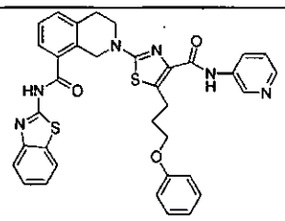
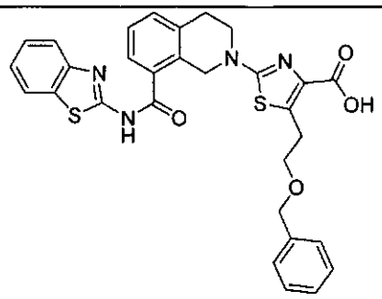
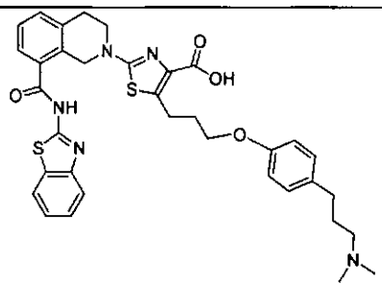
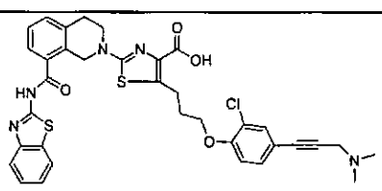
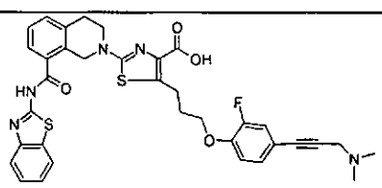
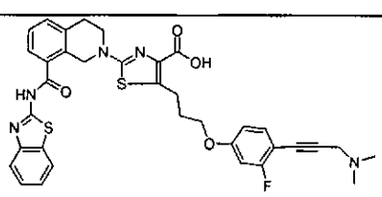
N.º	Estructura	Nombre
82		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
83		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
84		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
85		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(5-metil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
86		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-cianopirazin-2-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico

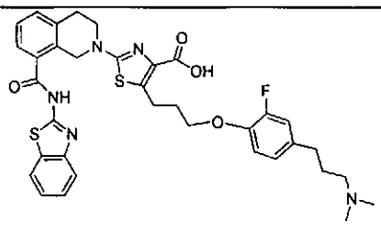
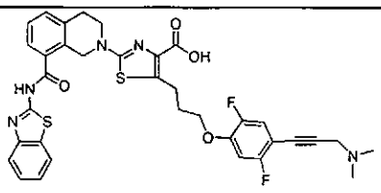
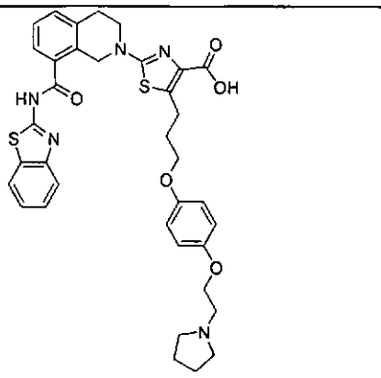
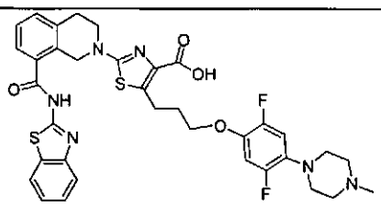
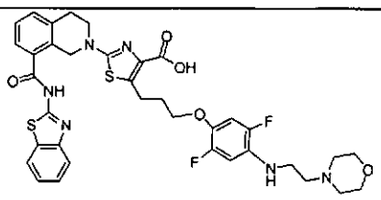
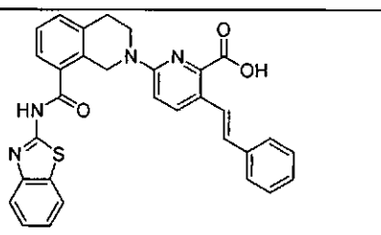
N.º	Estructura	Nombre
87		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
88		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(2-morfolinoetoxi)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
89		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
90		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
91		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-((1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)propil)tiazol-4-carboxílico
92		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(4-(3-(dimetilamino)propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)picolínico

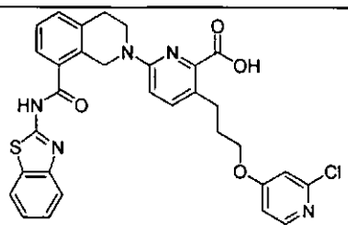
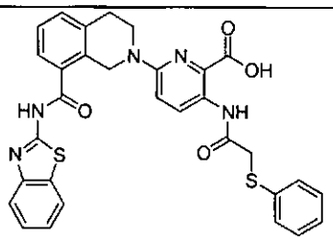
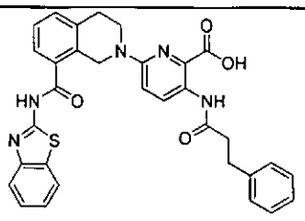
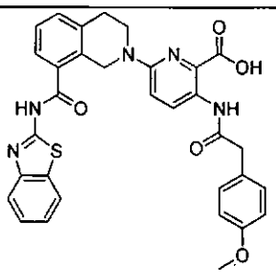
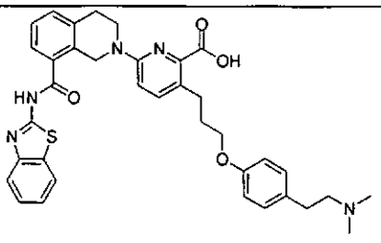
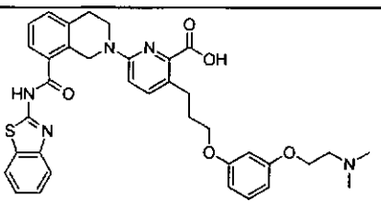
N.º	Estructura	Nombre
93		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
94		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)picolínico
95		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)fenoxi)propil)picolínico
96		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(pirimidin-2-il)fenoxi)propil)picolínico
97		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)picolínico
98		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenoxi)propil)picolínico
99		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-hidroxipropil)picolínico
100		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(3-(dimetilamino)propil)-

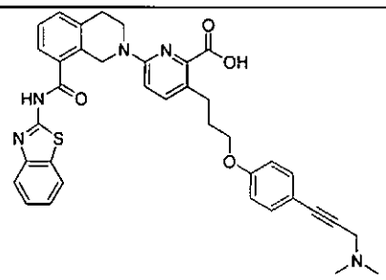
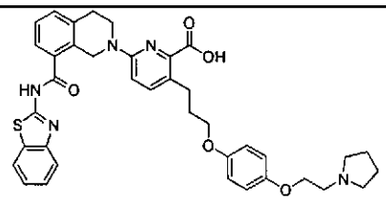
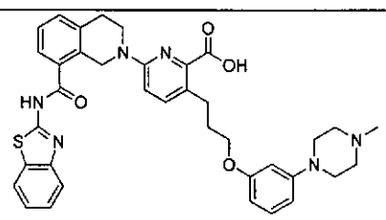
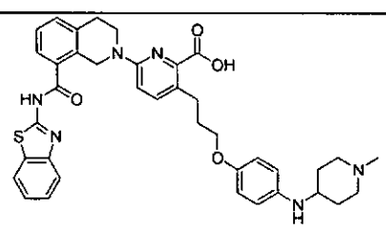
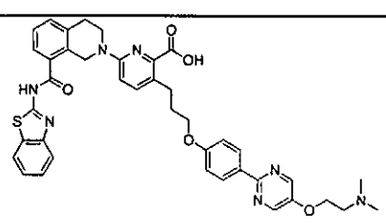
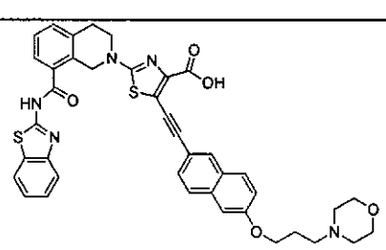
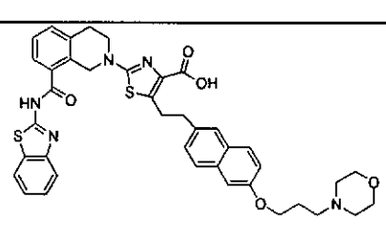
N.º	Estructura	Nombre
		2-fluorofenoxi)propil)picolínico
101		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)picolínico
124		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)oxazol-4-carboxílico
122		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)pirimidin-4-carboxílico
123		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-cloropirimidin-4-carboxílico
120		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolínico
125		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-fenilpicolínico
126		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-o-tolilpicolínico

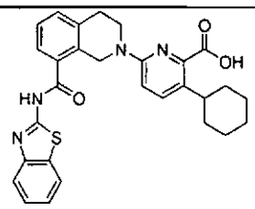
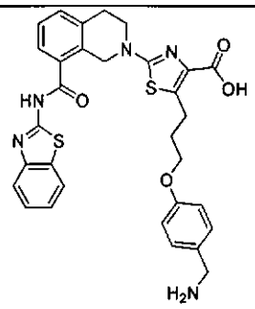
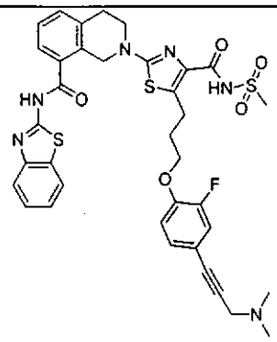
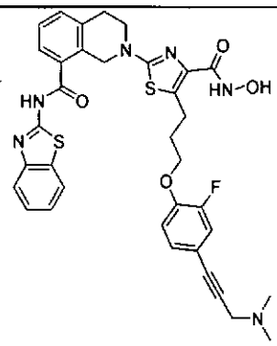
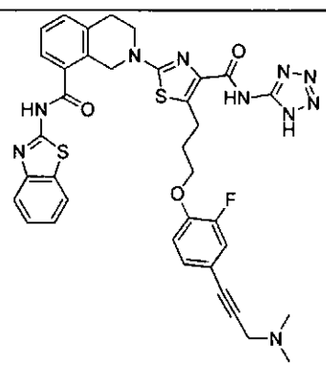
N.º	Estructura	Nombre
127		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-fenetilpicolínico
136		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-metoxibenciloxi)picolínico
137		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-fenilpropil)picolínico
138		ácido (E)-6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-fenilprop-1-enil)picolínico
121		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-fenoxipropil)picolínico
131		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-fenoxibutil)picolínico
132		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenoxi)propil)picolínico

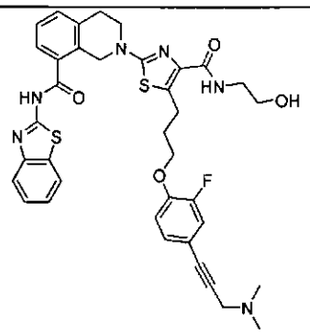
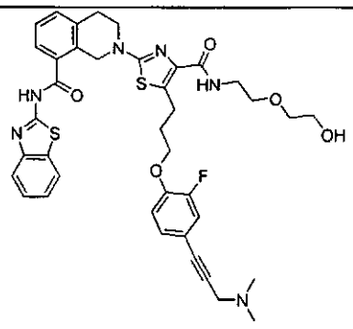
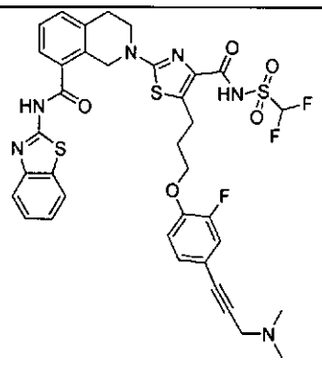
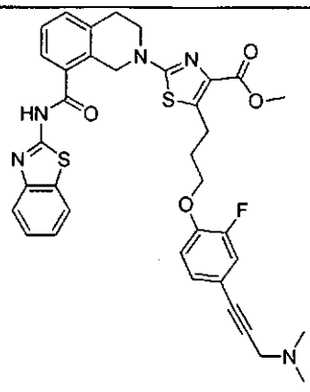
N.º	Estructura	Nombre
139		2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-fenoxipropil)-N-(piridin-3-il)tiazol-4-carboxamida
134		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(2-(benciloxi)etil)tiazol-4-carboxílico
107		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)propil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
119		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(2-cloro-4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
116		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
117		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-3-fluorofenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico

N.º	Estructura	Nombre
103		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)propil)-2-fluorofenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
118		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2,5-difluorofenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
114		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
108		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(2,5-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
115		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(2,5-difluoro-4-(2-morfolinoetilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
135		ácido (E)-6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-estirilpicolínico

N.º	Estructura	Nombre
109		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(2-cloropiridin-4-iloxi)propil)picolínico
128		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(2-(feniltio)acetamido)picolínico
129		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-fenilpropanamido)picolínico
130		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(2-(4-metoxifenil)acetamido)picolínico
102		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(2-(dimetilamino)etil)fenoxi)propil)picolínico
113		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenoxi)propil)picolínico

N.º	Estructura	Nombre
133		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)fenoxi)propil)picolínico
106		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenoxi)propil)picolínico
105		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)picolínico
104		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenoxi)propil)picolínico
112		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)pirimidin-2-il)fenoxi)propil)picolínico
110		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-((6-(3-morfolinopropoxi)naftalen-2-il)etinil)tiazol-4-carboxílico
111		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(2-(6-(3-morfolinopropoxi)naftalen-2-il)etil)tiazol-4-carboxílico

N.º	Estructura	Nombre
140		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-ciclohexilpicolínico
141		ácido 5-(3-(4-(aminometil)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
142		2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)-N-(metilsulfonil)tiazol-4-carboxamida
143		2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)-N-hidroxitiazol-4-carboxamida
144		2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)-N-(1H-tetrazol-5-il)tiazol-4-carboxamida

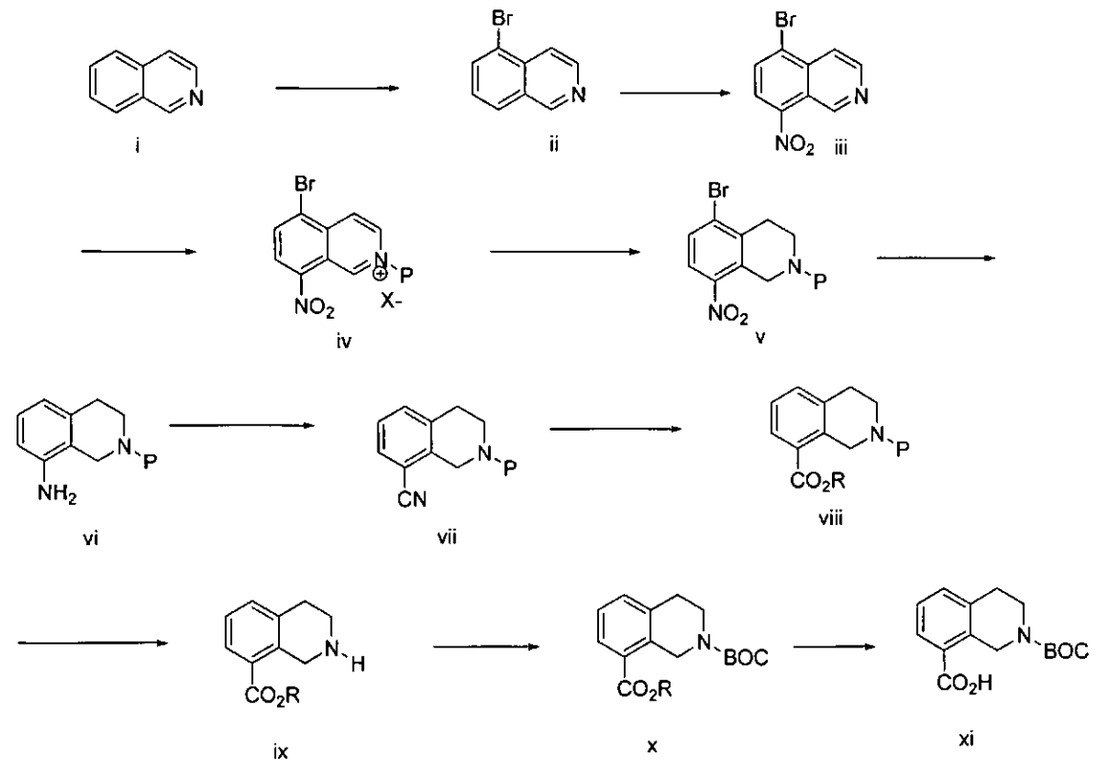
N.º	Estructura	Nombre
145		2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)-N-(2-hidroxietil)tiazol-4-carboxamida
146		2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)-N-(2-(2-hidroxietoxi)etil)tiazol-4-carboxamida
147		2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-N-(difluorometilsulfonil)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)tiazol-4-carboxamida
148		2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)tiazol-4-carboxilato de metilo

[0053] Procedimientos de síntesis generales

[0054] Los compuestos de la invención se pueden preparar por medio de métodos de síntesis conocidos en la técnica, algunos de los cuales se describen más abajo con fines ilustrativos. La *N*-Boc-8-hidroxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina tiene el número de registro CAS 878798-87-9 y es asequible en comercios de ASW MedChem Products Inc, New Brunswick, New Jersey o se puede preparar

por medio del siguiente procedimiento modificado tal como se describió en *Helvetica Chimica Acta*, **68** (1985) 1828-1834 tal como se indica en el siguiente Esquema 1.

Esquema 1

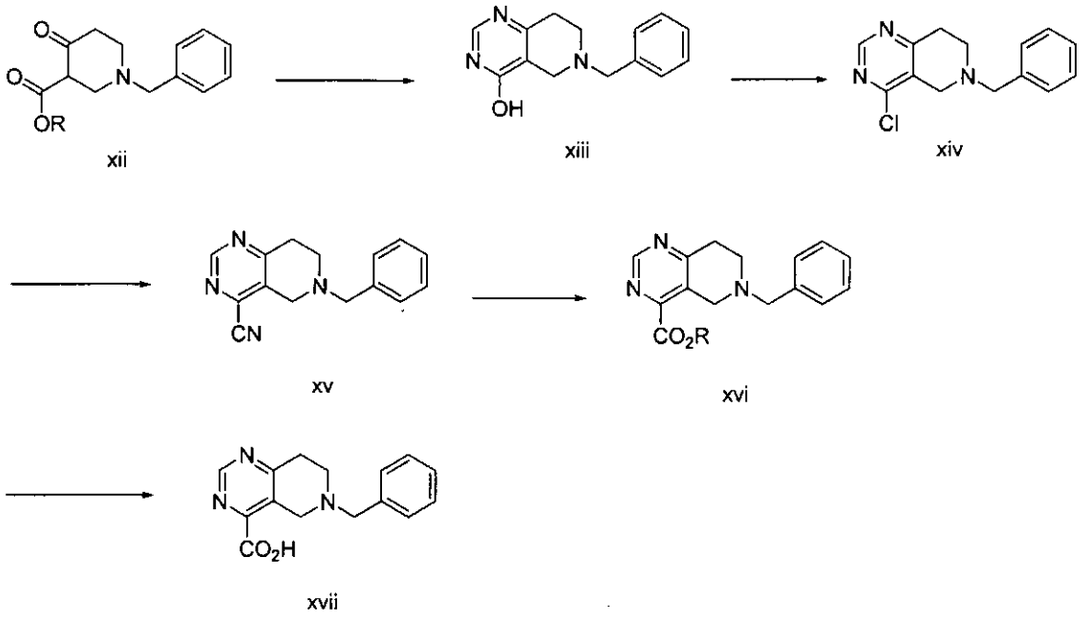


[0055] Tal como se muestra en el Esquema 1 anterior, los compuestos de la fórmula I que tiene un núcleo de tetrahidroisoquinolina se pueden preparar partiendo de bromación de tetrahidroisoquinolina (**i**), por ejemplo, con Br_2 en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo, $AlCl_3$, para producir el compuesto de bromuro **ii**, seguido de nitración para formar 5-bromo-8-nitroisoquinolina (**iii**). La sustitución del átomo de nitrógeno del anillo isoquinolina con un grupo protector (P), tales como por ejemplo un grupo bencilo, tosilo, trimetilsililetoximetilo (SEM) o 2-trimetilsililetilsufonilo (SES), seguido de reducción del anillo piridinio resultante usando un reactivo de hidruro, tales como por ejemplo, $NaBH_3CN$, puede proporcionar el compuesto de tetrahidroisoquinolina **v**. La desbromación y la reducción del grupo nitro en **v** se puede llevar a cabo usando una condición moderada de hidrogenación, por ejemplo, H_2, Pd/C, para proporcionar el compuesto amino **vi**. El tratamiento de **vi** en condiciones de Sandmeyer, por ejemplo, HNO_2, CuCN, pueden proporcionar nitrilo **vii**, que después de la hidrólisis ácida (HCl ac.) en un solvente alcohólico (R-OH, por ejemplo, metanol, etanol) puede proporcionar éster **viii**. Las condiciones usadas para eliminar el grupo protector (P) en el compuesto **viii**, dependerán de la naturaleza del grupo

protector. Por ejemplo, las condiciones hidrogenación (por ejemplo, H_2, Pt_2O) se pueden usar para eliminar un grupo protector de bencilo; las condiciones de reducción de metal (Na, naftaleno) se pueden usar para eliminar un grupo tosilo; y las condiciones de desililación (por ejemplo, CsF) se pueden usar para eliminar el grupo SES o SEM, para proporcionar la amina secundaria **ix**. La reprotección de **ix** con anhídrido de Boc seguido de hidrólisis del grupo éster (-CO_2R) en condiciones básicas (por ejemplo, LiOH) pueden proporcionar el ácido de núcleo de tetrahidroisoquinolina **x**.

[0056] Los compuestos de la fórmula I que tiene un núcleo de tetrahidropiridinopirimidina se pueden preparar tal como se indica en el Esquema 2.

Esquema 2

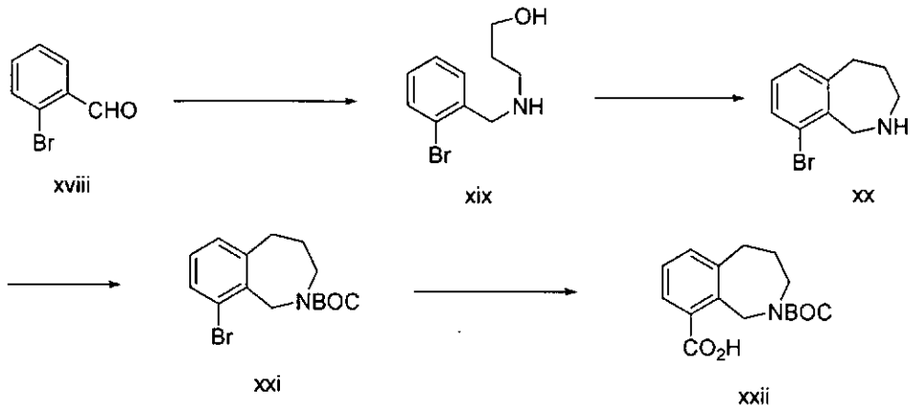


[0057] En el Esquema 2, el beta-cetoéster **xii** se puede condensar con acetato de formamidina para proporcionar hidroxipirimidina **xiii**. La conversión del grupo hidroxi en **xiii** en un grupo cloro se puede llevar a cabo usando $POCl_3$ para proporcionar cloruro **xiv**. El cloruro **xiv** se puede convertir luego en el correspondiente nitrilo **xv** por reacción con $Zn(CN)_2$ en presencia de un catalizador Pd(0) (por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$. La hidrólisis del producto de nitrilo **xv** se puede llevar a cabo en condiciones ácidas (por ejemplo, HCl/MeOH) para proporcionar el éster **xvi**, que se puede hidrolizar en condiciones básicas (por ejemplo NaOH, MeOH) para proporcionar el ácido **xvii**.

[0058] Los compuestos de la fórmula I que tienen un núcleo de benzazepina se pueden preparar usando un procedimiento modificado tal como se describió en el

Esquema 3 siguiente (ver Tetrahedron Letters, (1980), 1393; J Chem Soc Perkin Trans I, (1973), 782).

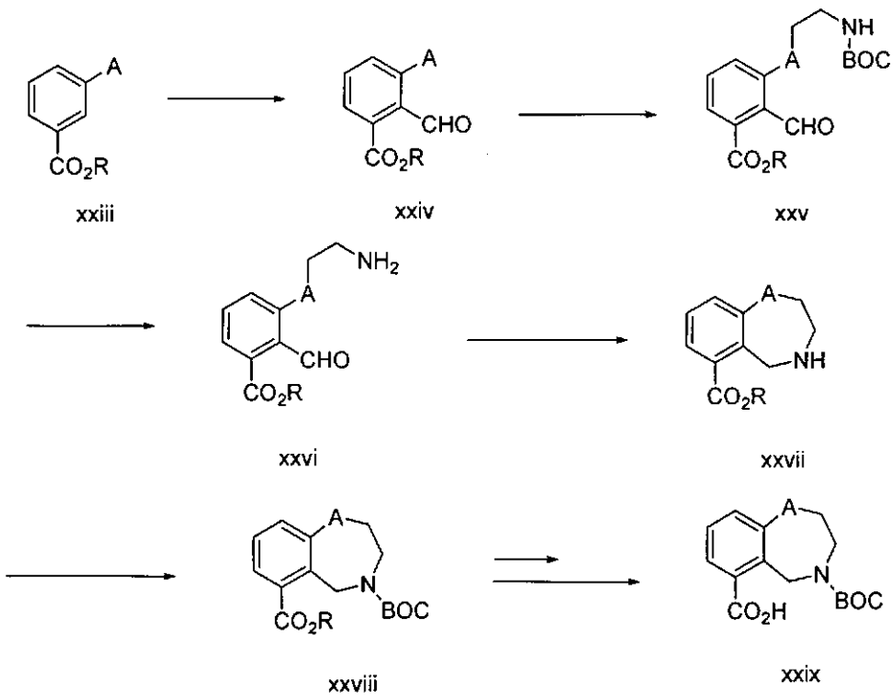
Esquema 3



[0059] El bromobenzaldehído **xviii** se puede tratar con 3-hidroxipropilamina en condiciones de aminación reductiva para proporcionar la amina **xix**, que se puede ciclar en condiciones de alquilación de Friedel-Crafts (por ejemplo, $AlCl_3$) para proporcionar benzoazepina **xx**. La protección del átomo de nitrógeno de la amina secundaria en **xx** con anhídrido de BOC puede proporcionar **xxi**. El tratamiento de bromuro **xxi** en condiciones de intercambio de litio-halógeno y neutralización del anión litio de **xxi** con CO_2 puede proporcionar el producto deseado de benzoazepina **xxii**.

[0060] Los compuestos de la fórmula I que tienen un núcleo de benzooxazepina, benzodiazepina o benzotiazepina se pueden preparar tal como se describió en Esquema 4 siguiente.

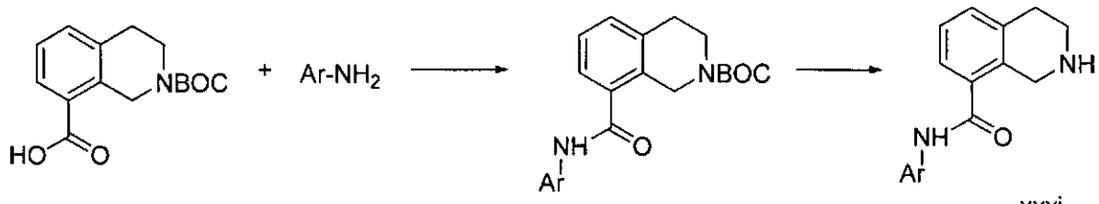
Esquema 4



[0061] En el Esquema 4, el éster **xxiii**, en donde el grupo R es metilo o etilo, se puede formilar por tratamiento con hexamina y ácido polifosfórico para proporcionar el aldehído **xxiv**. En el Esquema 4, el símbolo "A" representa un grupo nucleofílico, por ejemplo, NH_2, SH, OH, NRH (en donde R es alquilo, acilo, etc.). La alquilación de **xxiv** usando 2-cloroetilcarbamato de ter-butilo proporcionará **xxv**. El compuesto **xxv** se puede tratar con HCl metanólico para dar como resultado la eliminación del grupo Boc **xxvi**. La ciclación intramolecular de **xxvi** en presencia de un agente de reducción (por ejemplo, $NaBH_4$) puede proporcionar el compuesto **xxvii**, que luego se reprotege con un anhídrido de Boc para proporcionar el compuesto N-Boc **xxviii**. La hidrólisis del grupo éster puede proporcionar el compuesto ácido **xxix**.

[0062] Tal como se muestra en el Esquema 5, el núcleo de ácido de tetrahidroisoquinolina **xi** se puede acoplar luego con una arilamina (Ar-NH_2) apropiada usando una cantidad de condiciones estándar de acoplamiento de aminoácidos en condiciones de acoplamiento, tales como por ejemplo, hexafluoro-fosfato de 1-O-Benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio y dietilisopropilamina, en DMF para proporcionar amida **xxx**. El átomo de nitrógeno de la isoquinolina se puede desproteger en condiciones ácidas (por ejemplo, HCl metanólico 4 N) para proporcionar la amina secundaria libre **xxxi**.

Esquema 5



xi xxx xxxi

[0063] Para la transformación sintética se puede usar para convertir el compuesto **xxxi** (y compuestos relacionados tales como, por ejemplo, **xvii**, **xxii** y **xxix**) en los compuestos de la fórmula I descritos en detalle a lo largo de la sección de Ejemplos.

[0064] III. Composiciones

[0065] Además de uno o más de los compuestos provistos con anterioridad (o los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos o sales farmacéuticamente aceptables, o profármacos de los mismos), las composiciones para modular la actividad de la familia de proteínas Bcl-2 en humanos y animales contendrán típicamente un vehículo o diluyente farmacéuticos. En una forma de realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I y por lo menos un diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables.

[0066] El término "composición", tal como se lo utiliza en la presente, tiene por objeto abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Mediante la expresión "farmacéuticamente aceptable" se indica que el vehículo, diluyente o excipiente ha de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación además de no perjudicar al que la recibe.

[0067] A efectos de utilizar un compuesto de esta invención para el tratamiento terapéutico (lo que incluye el tratamiento profiláctico) de un paciente, normalmente se lo formula de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar en forma de una composición farmacéutica. Se prepara una composición farmacéutica típica mezclando un compuesto de la presente invención con un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos de la persona con pericia en la especialidad e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles o hinchables en agua, materiales hidrófilos e hidrófobos, gelatina, aceites, solventes, agua y similares. El vehículo,

diluyente o excipiente particular utilizado dependerá del medio y de la finalidad para la cual se está aplicando un compuesto de la presente invención. Por lo general se seleccionan los solventes en base a solventes conocidos por la persona con pericia en la especialidad como seguros (GRAS) para su administración a un mamífero. En términos generales, los solventes seguros son soluciones acuosas no toxicas tales como agua y otros solventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los solventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG 300, *etc.*) y mezclas de los mismos. Las formulaciones pueden también incluir uno o más tampones, agentes de estabilización, surfactantes, agentes de humectación, emulsionantes, agentes lubricantes, agentes de suspensión, agentes de conservación, antioxidantes, agentes para opacar, deslizantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, endulzantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos para proveer un fármaco con una presentación elegante (es decir, un compuesto de la presente invención o una de sus composiciones farmacéuticas) o para ayudar en la producción del producto farmacéutico ((es decir, el medicamento).

[0068] Es posible preparar las formulaciones mediante procedimientos convencionales para la disolución y mezclado. Por ejemplo, la sustancia fármaco en masa (es decir, el compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de complejización conocido) es disuelto en un solvente adecuado en la presencia de uno o más de los excipientes descritos con anterioridad. Típicamente, un compuesto de la presente invención se formula en forma de dosis farmacéuticas a efectos de proveer una dosificación fácilmente controlable del fármaco y de permitir que el paciente cumpla con el régimen prescrito.

[0069] La composición (o formulación) farmacéutica destinada a su aplicación puede empacarse en una variedad de maneras en función del método utilizado para administrar el fármaco. Por lo general, un artículo destinado a la distribución comercial incluye un contenedor que tiene depositado en él la formulación farmacéutica en una forma adecuada. Los contenedores adecuados son bien conocidos de las personas con pericia en la especialidad e incluyen materiales tales como botellas (de material plástico y vidrio), sachets, ampollas, bolsas de material plástico, cilindro de metal, y similares. El contenedor puede también incluir un ensamble a prueba de manipuleos indebidos a efectos de impedir un

acceso no autorizado al contenido del empaque. Además, el contenedor tiene depositado sobre él una etiqueta que describe el contenido del contenedor. La etiqueta también puede incluir las advertencias adecuadas.

[0070] Las composiciones farmacéuticas de un compuesto de la presente invención pueden prepararse para diferentes vías y tipos de administración. Por ejemplo, es opcionalmente posible mezclar un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de la Formula I) que tenga el grado deseado de pureza con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables (ver Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA), en la forma de una formulación liofilizada, polvo molido, o una solución acuosa. Es posible preparar las composiciones mediante mezclado a temperatura ambiente bajo el pH adecuado, y, al grado deseado de pureza, con vehículos farmacéuticamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores bajo las dosificaciones y concentraciones utilizadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero puede variar entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8. La formulación en un tampón acetato a pH 5 es una forma de realización adecuada.

[0071] Un compuesto de esta invención (por ejemplo, el compuesto de la fórmula I) destinado a ser utilizado en la presente es preferiblemente estéril. En particular, las composiciones formulaciones a ser utilizadas para la administración *in vivo* han de ser estériles. Dicha esterilización se lleva fácilmente a cabo mediante filtración a través de membranas de filtración estériles.

[0072] Habitualmente un compuesto de la invención puede almacenarse en forma de una composición sólida, de una composición liofilizada o como una solución acuosa.

[0073] Una composición farmacéutica de la invención será formulada, dosificada y administrada de una manera, es decir, en cantidades, concentraciones, programas, transcurso, vehículos y vía de administración, compatibles con una buena práctica médica. Los factores a tener en cuenta en este contexto incluyen el trastorno particular sometido a tratamiento, el mamífero particular sometido a tratamiento, la condición clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de la entrega del agente, el método de administración, la programación de la administración, y otros factores conocidos para los practicantes de medicina. La "cantidad terapéuticamente efectiva" del compuesto a ser administrado será

gobernada por tales consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para prevenir, mejorar o tratar enfermedades que pueden caracterizarse por la expresión o sobreexpresión de proteínas Bcl-x_L. Es preferible que dicha cantidad sea inferior a la cantidad que es toxica para el hospedante.

[0074] A título de proposición general, la cantidad inicial farmacéutica eficaz de un compuesto inhibidor de la invención administrada parenteralmente por dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01-100 mg/kg, a saber de aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, siendo el intervalo inicial típico del compuesto de 0,3 a 15 mg/kg/día.

[0075] Los diluyentes, vehículos, excipiente y estabilizantes carecen de toxicidad para los recipientes a la dosis y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico y metionina; agentes de conservación (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquilparabenos tales como metil o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (inferior a aproximadamente 10 radicales), proteínas tales como albúmina de suero, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos que incluyen glucosa, manosa, o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azucares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contrapones formadores de sal tales como sodio; complejos de metal (por ejemplo, complejos de Zn-proteína); y/o surfactantes no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). También puede haber un ingrediente farmacéutico de la invención (por ejemplo, un compuesto de la fórmula I) atrapado en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina y de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas coloidales para la entrega de fármacos, respectivamente, por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nano-partículas y nanocápsulas; o en macroemulsiones. Tales técnicas se revelan en: Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

[0076] Es posible preparar composiciones de liberación prolongada de un

compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de la fórmula I). Los ejemplos adecuados de composiciones de liberación prolongada incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de la fórmula I, las cuales matrices se hallan en la forma de artículos configurados, por ejemplo, películas, o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación prolongada incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), o poli(vinil alcohol)), polilácticos (patente U. S. N° 3,773,919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato, etileno-acetato de vinilo no degradable, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradable tales como el LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

[0077] Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas que son adecuadas para las vías de administración detalladas en la presente. Las composiciones pueden presentarse de manera conveniente en forma de dosis unitarias, y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la especialidad de la farmacología. Pueden encontrarse técnicas y formulaciones generalmente en Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. Tales métodos incluyen el paso de poner en asociación el ácido inorgánico con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En términos generales se preparan las formulaciones poniendo en asociación uniforme e intima el ácido inorgánico con vehículos líquidos o con vehículos sólidos finamente divididos o con ambos, y seguidamente, en caso de ser necesario, se configura el producto.

[0078] Las composiciones farmacéuticas de un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de la fórmula I) adecuado para su administración oral pueden ser preparadas en forma de unidades discretas tales como píldoras, cápsulas, sellos o comprimidos, contiendo cada uno de ellos una cantidad predeterminada de un compuesto de la invención.

[0079] Los comprimidos pueden ser preparadas comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de libre escurrimiento tales como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un ligante, agente lubricante, diluyente inerte, agente de conservación, agente superficie activo o agente de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una

máquina adecuada una mezcla de ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente recubrirse o proveerse con una acanaladura, y opcionalmente se los formula de manera de proveer una liberación lenta o controlada del ingrediente activo desde ellos.

[0080] Los comprimidos, tabletas, pastillas, suspensiones acuosas o en aceite, los polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, por ejemplo, cápsulas de gelatina, jarabes o elixires pueden ser preparados para su uso oras. Las formulaciones de un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de la fórmula I) destinadas a uso oral pueden ser preparadas de acuerdo con cualquier método conocido en la especialidad para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes de conservación, a efectos de proveer una preparación aceptable para el paladar. Los comprimidos que contienen el ingrediente activo en forma de una mezcla con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable, que son adecuados para la fabricación de comprimidos, son aceptables. Estos excipientes can be, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de desintegración tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes ligantes tales como almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir, o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para retardar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y de manera de con ello proveer un acceso prolongado a lo largo de un periodo más prolongado. Por ejemplo, es posible emplear materiales retardantes tales como monoestearato de glicerilo o diestereato de glicerilo solos o con una cera.

[0081] Para el tratamiento de los ojos o de otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente como ungüento tópico o como crema que contienen el o los ingredientes activos en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20% peso/peso. Si se lo formula en un ungüento, el ingrediente activo puede emplearse con un ungüento de base que puede ser parafina o un ungüento miscible con agua. Como alternativa, los ingredientes activos pueden ser formulados en forma de una crema con una base de crema de aceite en agua.

[0082] Si se desea, la fase acuosa de la crema puede incluir un alcohol polihídrico,

es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (que incluye PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir, y esto es deseable, un compuesto que refuerce la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel o de otras áreas afectadas. Los ejemplos de tales reforzadores de la penetración dérmica incluyen el dimetil sulfóxido y análogos relacionados.

[0083] La fase aceitosa de esta invención puede estar constituida por ingredientes conocidos de una manera conocida. Si bien la fase puede comprender meramente un emulsionante, puede comprender, y esto es deseable, una mezcla de por lo menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Es preferible incluir un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un oil como una grasa. Juntos, el o los emulsionantes con o sin uno o más estabilizadores, componen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y grasa componen la denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema. Los emulsionantes y los estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetostearilico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio.

[0084] Las suspensiones acuosas de un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de la fórmula I) contienen los materiales activos en forma de una mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia, y agentes de dispersión o de humectación tales como un fosfátido de presentación natural (por ejemplo, lecitina), un producto de la condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de la condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de la condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano). La suspensión acuosa también puede contener uno o más agentes de conservación tales como etil- o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más

agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes endulzantes, tales como sacarosa o sacarina.

[0085] Una composición farmacéutica de un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de la fórmula I) puede hallarse en la forma de una preparación estéril inyectable, tal como una suspensión acuosa o aceitosa estéril inyectable. Esta suspensión puede ser formulada de acuerdo con la técnica conocida para lo cual se utilizan aquellos agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado con anterioridad. La composición estéril inyectable también puede ser una solución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o solvente no toxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparado como polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se hallan agua, solución de Ringer y solución de isotónica de cloruro de sodio. Además, es posible emplear de manera convencional aceites estériles fijos a título de solvente o medio de suspensión. Para esta finalidad puede emplearse cualquier aceite blando fijo que incluya mono- o diglicéridos sintéticos. Además, de manera similar pueden emplearse ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

[0086] La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el material portador para producir una forma de dosis simple variará en función del hospedante tratado y del modo particular de la administración. Por ejemplo, una composición para liberación a lo largo del tiempo destinada a la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente 1 a 1.000 mg de material activo compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de material portador que puede variar entre aproximadamente 5 y aproximadamente 95% de las composiciones totales (peso: peso) . La composición farmacéutica puede ser preparada de manera de proveer cantidades fácilmente medibles para su administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a la infusión intravenosa puede contener entre aproximadamente 5 y 500 µg o del ingrediente activo por mililitro de solución a efectos de que pueda tener lugar una infusión de un volumen adecuado con un caudal de aproximadamente de 30 mL/h.

[0087] Las composiciones adecuadas para su administración parenteral incluyen soluciones estériles inyectables, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y

agentes espesantes.

[0088] Las composiciones adecuadas para la administración tropical a los ojos también incluyen gotas oftálmicas en las que el ingrediente activo está disuelto o suspendido en un ritmo adecuado, especialmente un solvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo se halla preferentemente presente en formulaciones tales en una concentración de aproximadamente 0,5 a 20% peso/peso, por ejemplo de aproximadamente 0,5 a 10% peso/peso, por ejemplo de aproximadamente 1,5% peso/peso.

[0089] Las composiciones adecuadas para su administración tropical en la boca incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y colutorios que comprenden el ingrediente activo en un vehículo adecuado.

[0090] Las composiciones para administración rectal pueden presentarse como supositorios con una base adecuada que comprende por ejemplo manteca de cacao o salicilato.

[0091] Las composiciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen partículas con un tamaño por ejemplo en el intervalo de 0,1 a 500 micrones con incrementos micrónicos tales como 0,5, 1, 30 micrones, 35 micrones, etc.), que se administran por inhalación rápida a través del pasadizo nasal o mediante inhalación por la boca de manera de llegar a los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas o aceitosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración por aerosol o en forma de polvo seco pueden ser preparadas de acuerdo con métodos convencionales y pueden entregarse con otros agentes terapéuticos tales como los compuestos utilizados hasta el presente en el tratamiento o prevención de trastornos, como se describe más adelante en la presente.

[0092] Las composiciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de spray que además del ingrediente activo incluyen portadores tales como los conocidos como adecuados en la especialidad.

[0093] Las composiciones farmacéuticas pueden ser empacadas en contenedores de una sola dosis o de múltiples dosis, por ejemplo ampollas y frascos sellados, y pueden almacenarse en una condición de secado por congelación (liofilizado) que

requiere solamente la adición de un vehículo estéril líquido, por ejemplo agua, inmediatamente antes de su utilización. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos de tipo anteriormente descrito. Las formulaciones de dosificación unitarias preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria, como se mencionó con anterioridad, o una fracción adecuada de la misma, del ingrediente activo.

[0094] La invención provee además composiciones de uso veterinario que comprenden por lo menos un ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de la fórmula I) como se definió con anterioridad junto con un vehículo de uso veterinario adecuado. Los vehículos de uso veterinario son materiales útiles para la finalidad de administrar la solución y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que por lo demás son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y que son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones de uso veterinario pueden administrarse parenteralmente, oralmente o por intermedio de cualquier otra vía deseada.

[0095] IV. Métodos de uso

[0096] Los compuestos de la invención (es decir, los compuestos de la fórmula I) (o los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos o sales farmacéuticamente aceptables, o profármacos de los mismos) se ligan a, e inhiben la actividad de, las proteínas de la familia Bcl-2 antiapoptótica, y en determinados aspectos, de específicamente las proteínas Bcl-x_L antiapoptóticas; y por ello son útiles en el tratamiento de enfermedades, condiciones y/o trastornos que incluyen, pero no al tipo de limitación, aquellas enfermedades que se caracterizan por la expresión o sobreexpresión de proteínas miembros de la familia Bcl-2 antiapoptótica, y en determinadas formas de realización aquellas enfermedades caracterizadas por la expresión o sobreexpresión de proteínas Bcl-x_L. Por lo tanto, un determinado aspecto de prevención incluye un método para tratar enfermedades o condiciones en un paciente que pueden caracterizarse por la expresión o sobreexpresión de miembros de la familia de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas. Dentro de este aspecto, en determinadas formas de realización, la enfermedad o condición es cáncer. Los compuestos de la invención pueden ligarse de manera selectiva a un subgrupo de proteínas Bcl-2antiapoptóticas, por ejemplo, de proteínas Bcl-x_L sobre Bcl-2, Bcl-w o Mcl-1. En determinadas formas de realización, los compuestos de la invención presentan una selectividad de por

lo menos 2 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces, 100 veces, 1000 veces, 10000 veces, 20000 veces, o 30000 veces para ligar una proteína Bcl-x_L por sobre una proteína Bcl-2. En determinadas formas de realización, los compuestos de la invención presentan una selectividad de por lo menos 2 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces, 100 veces, 1000 veces, 10000 veces, 20000 veces, o 30000 veces para ligarse a una proteína Bcl-x_L por sobre una proteína Mcl-1. En determinadas formas de realización, los compuestos de la invención presentan una selectividad de por lo menos 2 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces, 100 veces, 1000 veces, 10000 veces, 20000 veces, o 30000 veces para ligarse a una proteína Bcl-x_L por sobre una proteína Bcl-w. En una forma de realización, el método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de la fórmula I, (o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo). En otra forma de realización, la presente invención provee métodos para tratar enfermedades y condiciones en un paciente que se caracteriza por la expresión o sobreexpresión de una proteína Bcl-x_L antiapoptótica, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, o una de sus composiciones farmacéuticas. En un aspecto, dichas composiciones para tratar enfermedades y condiciones durante las cuales se expresa o sobre expresa una proteína Bcl-x_L antiapoptóticas comprenden un excipiente y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I.

[0097] En la invención también se provee el uso de un compuesto de la invención, por ejemplo, de la fórmula I, (o estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo), en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades y condiciones descritas en la presente en un paciente que sufra de dicho trastorno.

[0098] Los compuestos de la invención pueden administrarse a través de cualquier vía adecuada para la condición a ser tratada. Las vías adecuadas incluyen la vía oral, parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Para un tratamiento inmunosupresor local los compuestos pueden administrarse por administración intralesional, lo que incluye la perfusión o de alguna otra manera

poner en contacto del injerto con el inhibidor antes del trasplante. Debe tenerse presente que la vía preferida pueden variar por ejemplo en función de la condición del receptor. Si el compuesto se administra oralmente, es posible formulárselo como una píldora, cápsula, comprimido, etc. con una sal o excipiente farmacéuticamente aceptables. Si el compuesto se administra parenteralmente, se lo puede formular con un vehículo farmacéuticamente aceptable y en una forma inyectable de dosis unitaria, como se detalla en lo que sigue.

[0099] Una dosis para tratar pacientes humanos puede variar entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 1.000 mg de un compuesto de la fórmula I. Una dosis típica puede ser de aproximadamente 100 mg aproximadamente 300 mg del compuesto. Es posible administrar una dosis una vez por día (QID), dos veces por día (BID), o con una frecuencia mayor, en función de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, que incluyen la absorción, distribución, metabolismo, y excreción del compuesto particular. Además, los factores de toxicidad pueden influir sobre la dosificación y sobre el régimen de administración. Si la administración por vía oral, la píldora, cápsula, o comprimido puede ser ingerido diariamente o con una frecuencia menor durante un intervalo de tiempo específico. Es posible repetir el régimen durante una cantidad de ciclos de terapia.

[00100] En otra forma de realización, la presente invención provee composiciones que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I PARA tratar enfermedades o condiciones relacionados con el desarrollo anormal de células y/o con una apoptosis desregulada, tales como cáncer, mesotioloma, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer ovárico, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello de útero, cáncer de vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de los huesos, cáncer ovárico, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal (gástrico, colorrectal, y duodenal), leucemia linfocítica crónica, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer del glande adrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer del pene, cáncer testicular, cáncer hepatocelular (hepático y ducto biliar), tumor del sistema nervioso central primario o secundario, tumor cerebral primario o

secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticas, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, enfermedades malignas linfoides de origen en las células T o en las células B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de las células no pequeñas de los pulmones, cáncer de próstata, cáncer de las células pequeñas de los pulmones, cáncer de los riñones y uréteres, cáncer de las células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central, linfoma del sistema nervioso primario, linfoma que no es de Hodgkin, tumores del eje espinal, glioma de vástago del cerebro, adenoma de pituitaria, cáncer adrenocortical, cáncer de vesícula, cáncer de bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblasitoma, o una combinación de los mismos.

[00101] En otra forma de realización, la presente invención provee un método para tratar el mesotioloma, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer ovárico, cáncer mamario, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello de la matriz, carcinoma de la basílica, carcinoma de la vulva, cáncer de huesos, cáncer ovárico, cáncer de cuello de matriz, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal (gástrico, colorrectal, y duodenal), leucemia linfocítica crónica, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer del glande adrenal, sarcoma de los tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer de pene, cáncer testicular, cáncer hepatocelular (hepático y ducto biliar), tumor del sistema nervioso central primario o secundario, tumor primario o secundario del cerebro, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticas, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, enfermedades linfoides malignas originadas en células T o en células B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer ovárico, cáncer de las células pulmonares no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de las células pequeñas de los pulmones, cáncer de riñón y uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central, linfoma del sistema nervioso central primario, linfoma que no es de Hodgkin, tumores del eje espinal , glioma de vástago cerebral, adenoma de pituitaria, cáncer adrenocortical, cáncer de vesícula, cáncer de bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblasitoma, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriormente

mencionados en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I.

[00102] Y en otra forma de realización más, la presente invención provee métodos para tratar una enfermedad autoinmunológica en un mamífero, que comprende administrar al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto que tiene la Formula I. La participación de las proteínas Bcl-2 en las enfermedades inmunológicas y autoinmunológicas ha sido descrita en: Puck, J.M. *et al.* (2003),*Current Allergy and Asthma Reports*, 3, 378-384; Shimazaki, K. *et al.* (2000), *British Journal of Haematology*, 110(3), 584-90; Rengan, R. *et al.* (2000), *Blood*, 95(4), 1283-92; y Holzelova, E. *et al.* (2004), *New England Journal of Medicine*, 351(14), 1409-1418.

[00103] Los trastornos autoinmunológicos incluyen el SIDA (AIDS, acquired immunodeficiency disease syndrome, síndrome de la enfermedad de inmunodeficiencia adquirida), síndrome linfoproliferativa autoinmune, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias, y trombocitopenia, enfermedad inmunológica aguda o crónica asociada con transplante de órganos, enfermedad de Addison, enfermedades alérgicas, alopecia, alopecia areata, enfermedad ateromatosa/arterioesclerosis, ateroseclerosis, artritis (que incluyen osteoartritis, artritis juvenil crónica, artritis séptica, artritis de Lyme, artritis psoriática y artritis reactiva), enfermedad bullosa autoinmune, abetalipoprotemia, enfermedades relacionadas con inmunodeficiencia adquirida, enfermedad inmune aguda asociada con transplante de órganos, acrocianosis adquirida, procesos parasitarios o infecciosos agudos y crónicos, pancreatitis aguda, fallo renal agudo, fiebre reumática, mielitis transversal aguda, adenocarcinomas, latidos ectópicos aéreos, síndrome de angustia respiratoria adula (aguda), complejo de demencia de SIDA, cirrosis alcohólica, lesión hepática inducida por alcohol, hepatitis inducida por alcohol, conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica de contacto, rinitis alérgica, alergia y asma, rechazo de aloinjerto, deficiencia de alpha-l- antitripsina, enfermedad de Alzheimer, esclerosis amiotrófica lateral, anemia, angina pectoris, enfermedad pulmonar asociada con espondilitis anquilosante, degeneración de células cuerno anteriores, citotoxicidad mediada por anticuerpo, síndrome antifosfolipidico, reacciones de hipersensibilidad por antirreceptor, aneurismas aórticas y periféricas, disección aórtica, hipertensión arterial, arteriosclerosis, fístula arteriovenosa, artropatía, astenia, asma, ataxia, alergia atópica, fibrilación atrial (prolongada o paroxismal), fibrilación atrial, bloqueo atrioventricular,

hipotiroidismo autoinmune atrófico, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, hepatitis autoinmune de tipo 1 (hepatitis autoinmune clásica o lupoide), hipoglicemia mediada, neutropenia autoinmune, trombocitopenia autoinmune, enfermedad tiroide autoinmune, linfoma de células B, rechazo de injerto de hueso, rechazo BMT (bone marrow transplant, transplante de medula ósea), bronchiolitis obliterans, bloqueo de ramificaciones, quemaduras, caquexia, arritmias cardíacas, síndrome de stun cardíaco, tumores cardíacos, cardiomiopatía, respuesta inflamatoria de bypass cardiopulmonar, rechazo a transplante cardiaco, rechazo a transplante de cartílago, degeneraciones corticales cerebelares, trastornos cerebelares, taquicardia atrial caótica o multifocal, trastornos asociados con la quimioterapia, clamidia, coleosatatis, alcoholismo crónico, hepatitis activa crónica, síndrome de fatiga crónica, enfermedad inmune crónica asociada con transplante de órganos, neumonía eosinófilo crónica, patologías inflamatorias crónicas, candidasis muco cutáneas crónicas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, chronic obstructive pulmonary disease, EPOC), intoxicación crónica por salicilato, inmunodeficiencia colorrectal común variada (hipogammaglobulinemia común variable), conjuntivitis, asociada con enfermedad pulmonar intersticial asociado con la enfermedad de los tejidos conectivos, anemia hemolitica positiva de Coombs, dermatitis de contacto, cor pulmonale, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hepatitis autoinmune criptogénica, alveolitis fibrosante criptogénica, sepsis de cultivo negativo, fibrosis cística, trastornos asociados con la terapia, enfermedad de Crohn, dementia pugilistica, enfermedades desmielificantes, fiebre hemorrágica del dengue, dermatitis, esclerodermia, condiciones dermatológicas, enfermedad pulmonar asociada con miosotis/polimiositis, diabetes, enfermedad arteriosclerótica diabética, diabetes mellitus, enfermedad corporal difusa de Lewy, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía congestiva, lupus erythematosus discoide, trastornos de los ganglios basales, coagulación intravascular dilatada, síndrome de Down en la edad media, enfermedad de los intersticios pulmonares asociada a fármacos, hepatitis fármaco-inducida, trastornos del movimiento fármaco-inducidos inducidos por fármacos que bloquean la dopamina del SNC, los receptores, sensibilidad a los fármacos, eczema, encefalomielitis, endocarditis, endocrinopatía, sinovitis enteropática, epiglotitis, infección por virus de Epstein-Barr, infección por virus, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y cerebelares, linfohistocitosis hematofagocítica familiar, rechazo de implante de timo fetal, ataxia de Friedreich,

trastornos arteriales periféricos funcionales, infertilidad femenina, fibrosis, enfermedad fibrótica de los pulmones, sepsis fungal, gangrena gaseosa, ulcera gástrica, arteritis de las células gigantes, ulcera gástrica, arteritis de las células gigantes, nefritis glomerular, glomerulonefritides, síndrome de Goodpasture, hipotiroidismo autoinmune goitrous (síndrome de Hashimoto), artritis gotosa, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, enfermedad de injerto vs hospedante, sepsis gram negativo, sepsis gram positivo, granulomas debidos a organismos intracelulares, infección por estreptococos grupo B (GBS), enfermedad de Grave, enfermedad pulmonar asociada con hemosiderosis, leucemia de las células pilosas, enfermedad de Hallerrorden-Spatz, tiroiditis de Hashimoto, fiebre del heno, rechazo de transplante cardiaco, hemacromatosis, enfermedades malignas hematopoyéticas (leucemia y linfoma) anemia hemolitica, síndrome urémico hemolítico/ thrombocitopenic purpura trombocítica, purpurea de noch-Schoenlein, Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, infección de VIH/neuropatía por VIH, enfermedad de Hodgkin, hipoparatiroidismo corea de Huntington, trastornos de movimiento hiperquinéticos, reacciones de hipersensibilidad, neumonitis de hipersensibilidad, hipertiroidismo, trastornos del movimiento hipoquinéticos, evaluación del eje hipotálamico-pituitario-renal, enfermedad idiopática de Addison, leucopenia idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, trombocitopenia idiopática, enfermedad hepática idiosincrático, atrofia muscular espinal infantil, enfermedades infecciosas, inflamación de la aorta, enfermedad inflamatoria de los intestinos, diabetes mellitas insulina dependiente, neumonitis intersticial, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, lesión por isquemia y reperfusión, ataque isquémico, anemia perniciosa juvenil, artritis reumatoide juvenil, atrofia muscular espinal juvenil, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Kawasaki, rechazo de transplante de riñón, legionella, leishmaniasis, lepra, lesiones del sistema corticoespinal, enfermedad lineal de IgA, lipidema, rechazo de transplante de hígado, enfermedad de Lyme, linfodermia, enfermedad pulmonar linfocítica infiltrante, malaria, infertilidad masculina idiopática o NOS, histiocitosis maligna, melanoma maligno, meningitis, meningococcemia, vasculitis microscópica de los riñones, migraña dolor de cabeza, trastorno del multisistema mitocondrial, enfermedad mixta de los tejidos conectivos, enfermedad pulmonar asociada con enfermedad mixta de los tejidos conectivos, gammopatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneraciones de múltiples sistemas (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager y Machado-Joseph), encefalitis /enfermedad de Royal Free, myasthenia

gravis, vasculitis microscópica de los riñones, mycobacterium avium intracellulare, tuberculosis por mycobacterium, síndrome mielodiplástico, infarto del miocardio, trastornos isquémicos de miocardio, carcinoma nasofaríngeo, enfermedad pulmonar crónica del neonato, nefritis, nefrosis, síndrome neurótico, enfermedades neurodegenerativas, atrofias neurogénicas musculares, fiebre neutropénica, esteatohepatitis no alcohólica, oclusión de la aorta abdominal y de sus ramas, enfermedades arteriales oclusivos, rechazo al transplante de órganos, orquitis/epididimitos, proceso de inversión de orquitis/vasectomía, organomegalia, osteoartrosis, osteoporosis, falla de ovarios, rechazo de transplante de páncreas, enfermedades parasitarias, rechazo de transplante de paratiroides, enfermedad de Parkinson, enfermedad pélvica inflamatoria, pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, pemphigoid, rinitis perenne, enfermedad pericardial, enfermedad aterosclerótica periférica, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, uveítis patogénica, neumonía por pneumocystis, neumonía, síndrome e POEMS syndrome (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammopathy monoclonal, y síndrome de los cambios en la piel), síndrome de post perfusión, síndrome de post bomba, síndrome de cardiotomía post-MI, enfermedad post infección de los intersticios de los pulmones, falla ovárica prematura, cirrosis biliar primaria, hepatitis esclerosante primaria, mixoedema primaria, hipertensión pulmonar primaria, colangitis esclerosante primaria, vasculitis primaria, parálisis supranuclear progresiva, psoriasis, psoriasis tipo 1, psoriasis tipo 2, artropatía psoriática, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad de los tejidos conectivos, manifestación pulmonar de poliarteritis nodosa, enfermedad posinflamatoria de los intersticios de los pulmones, fibrosis por radiación, terapia de radiación, fenómeno y enfermedad de Raynaud, enfermedad de Refsum, taquicardia QRS angosta regular, enfermedad de Reiter, enfermedad renal NOS, hipertensión renovascular, lesión por reperfusión, cardiomiopatía restrictiva, enfermedad de los intersticios de los pulmones asociada con artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, sarcoidosis, esclerodermia, corea senil, demencia senil de tipo cuerpo de Lewy, síndrome de sepsis, shock séptico, artropatías seronegativas, anemia de las células en hoz, enfermedad pulmonar asociada con la enfermedad de Sjögren, síndrome de Sjörgren, rechazo de aloinjerto de piel, síndrome de cambios en la piel, rechazo al transplante de intestino delgado, autoinmunidad de esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), ataxia espinal, degeneraciones espinocerebelares, espondiloartropatía, deficiencia poliglandular

esporádica de tipo I y II, enfermedad de Still, miositis estreptocóccica, ataque cerebrovascular, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, oftalmia del simpático, sincope, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxis sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide juvenil incipiente sistémica, lupus erythematosus sistémico, enfermedad pulmonar asociada con lupus erythematosus sistémico, esclerosis sistémica, enfermedad intersticial de los pulmones asociada con esclerosis sistémica, células T o FAB ALL, enfermedad/artritis de Takayasu, Telangiectasia, enfermedades mediadas por tipo Th2 Tipo Th1, tromboangitis obliterans, trombocitopenia, tiroiditis, toxicidad, síndrome de shock toxico, transplantes, trauma/hemorragia, hepatitis autoinmune de tipo -2 (hepatitis de anticuerpo anti-LKM), resistencia a la insulina de tipo B con acanthosis nigricans, reacciones de hipersensibilidad de tipo III, hipersensibilidad de tipo IV, artropatía de colitis ulcerante, colitis ulcerante, angina inestable, uremia, urosepsis, urticaria, uveítis, enfermedades de las válvula cardiacas, venas varicosas, vasculitis, enfermedad vasculítica difusa de los pulmones, enfermedades venosas, trombosis venosas, fibrilación ventricular, enfermedad hepática aguda por vitiligo, infecciones virales y fungales, encefalitis vital/meningitis aséptica, síndrome hemafagocítico asociado con 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 similares.

[00104] En una forma de realización, se utiliza un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de la fórmula I), o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal farmacéuticamente aceptable, profármaco del mismo, en calidad de agente anticáncer o como un agente adjunto para el tratamiento de cáncer en una terapia de combinación. Una persona con pericia en la especialidad podrá determinar fácilmente si un compuesto candidato trata una condición cancerosa para cualquier tipo particular de célula, sea solo sea en combinación. Dentro de determinados aspectos de esta forma de realización, los compuestos de la invención se utilizan adjuntamente con otras terapias, que incluyen la cirugía convencional, la radioterapia y la quimioterapia, para el tratamiento de cáncer.

[00105] Tales terapias pueden incluir una o más de las siguientes categorías de agentes anti-cáncer: agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, inhibidores aurora

quinasa, promotores de la apoptosis (por ejemplo, inhibidores de Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), activadores de la trayectoria del receptor de muerte, inhibidores de Bcr-Abl quinasa, anticuerpos BiTE (Bi-Specific T cell Engager),modificadores de respuesta biológica, inhibidores quinasa ciclina-dependientes, inhibidores del ciclo de las células, inhibidores de ciclooxigenasa-2, DVDs (dual variable domains binding proteins, proteínas de ligazón de dominio dual variable), inhibidores del receptor de ErbB2 (leukemia viral oncogene homolog, homólogo oncógeno viral de leucemia), inhibidores del factor del crecimiento, inhibidores de (HSO)-90 de la proteína de shock térmico, inhibidores de HDAC (histone deacetylase, histona desacetilasa), terapias hormonales, productos inmunológicos, antibióticos que llevan intercalados inhibidores de proteínas de apoptosis (IAPs), inhibidores de quinasa, objetivo mamífero de inhibidores de rapamicina, inhibidores de quinasa regulados por señales extracelulares activadas por mitógeno microRNA, proteínas ligantes multivalentes, fármacos NSAIDs (antiinflamatorios no esteroidales), inhibidores poli ADP (adenosina difosfato)-ribosa polimerasa (PARP), productos quimioterapéuticos de platino, inhibidores de quinasa similares a polo (Plk), inhibidores de proteosoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de tirosina quinasa receptora, alcaloides de planta retinoides/deltoides, inhibidores de topoisomerasa de siRNAs (pequeñas moléculas inhibidoras de ácido ribonucleico), combinaciones de los mismos y similares.

[00106] Los anticuerpos BiTE son anticuerpos bi específicos que dirigen las células T para que ataquen las células de cáncer mediante su ligazón simultánea a ambas células. La célula T seguidamente ataca la célula cáncer apuntada. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen el adecatumumab (Micromet MT201), el blinatumomab (Micromet MT103) y similares. Sin que deseemos comprometernos con ninguna teoría, uno de los mecanismos mediante los cuales las células T suscitan la apoptosis de las células cancerosas apuntadas es mediante la exocitosis de los componentes gránulos citolíticos, que incluyen perforina y granzyma B. En este aspecto, el Bcl-2 ha demostrado atenuar la inducción de la apoptosis tanto por perforina como por granzyme B. Estos datos sugieren que la inhibición del Bcl-2 podría acentuar los efectos citotóxicos suscitados por las células T cuando se las apunta a células de cáncer (V.R. Sutton, D.L. Vaux and J.A. Trapani (1997) J. of Immunology. 158 (12): 5783).

[00107] Las siRNAs son moléculas que tienen bases de ARN endógenos o nucleótidos químicamente modificados. Las modificaciones no anulan la actividad

celular, sino que al contrario imparten una mayor estabilidad y/o una mayor potencia celular. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen grupos fosforotioato, 2'-desoxinucleótido, 2'-OCH_3-que contienen ribonucleótidos, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietilribonucleótidos, combinaciones de los mismos y similares. Los siRNA pueden tener diversas longitudes (por ejemplo, 10-200 bps) y estructuras (por ejemplo, horquillas, cadenas simples o dobles, protuberancias, quiebres/huelgos, falta de concordancia), y se los procesa en las células de manera de obtener un silenciado de los genes activos. Un siRNA de doble cadena (dsRNA) puede tener la misma cantidad de nucleótidos en cada cadena (extremos romos) o extremidades asimétricas (sobrevuelos). El sobrevuelo de 1-2 nucleótidos puede hallarse presente en la cadena de sentido y/o en la cadena de antisentido, y también puede estar presente en los extremos 5'- y/o 3' de una cadena dada. Por ejemplo, los siRNAs que apuntan a Mcl-1 han demostrado reforzar la actividad de ABT-263, (es decir, N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazín-1-il)benzoíl)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluormetil)sulfonil)bencensulfonamida) o de ABT-737 (es decir, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoíl)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencensulfonamida) en múltiples cepas de células tumorales (Tse et. al (2008) cáncer Research. 68(9): 3421 y referencias contenidas en dicha obra).

[00108] Las proteínas ligantes multivalentes son proteínas ligantes que comprenden dos o más sitios de ligazón de antígeno. Las proteínas ligantes multivalentes están diseñadas para tener los tres o más sitios de ligazón de antígeno y por lo general no son anticuerpos que se presenten naturalmente. La expresión "proteína ligante multiespecífica" se refiere a una proteína ligante capaz de ligarse a dos o más objetivos relacionados o no relacionados. Las proteínas ligantes de dominio dual variable (DVD, dual variable domain) son proteínas ligantes tetravalentes o multivalentes que comprenden dos o más sitios de ligazón de antígeno. Tales DVDs pueden ser monoespecíficos (es decir, capaces de ligar un antígeno) o multiespecíficos (es decir, capaces de ligar dos o más antígeno). Las proteínas ligantes DVD que comprenden dos polipéptidos DVD pesadas y dos polipéptidos de DVD livianas reciben la denominación de DVD Ig's. Cada mitad de un DVD Ig comprende un polipéptido de DVD de cadena pesada, un polipéptido de DVD de cadena liviana, y dos sitios de ligazón de antígenos. Cada sitio de ligazón comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio de cadena

liviana, habiendo un total de 6 CDRs que intervienen en la ligazón de antígeno por cada sitio de ligazón de antígeno.

[00109] Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apaziquona, bendamustina, brostalicina, busulfano, carboquona, carmustina (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINE® (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbazina, 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 similares.

[00110] Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores tirosina quinasa (Tie-2) de específico del receptor endotelial, inhibidores EGFR (epidermal growth factor receptor, del factor del crecimiento termal), inhibidores IGFR-2 (insulin growth factor-2 receptor, del receptor del factor 2 de crecimiento insulínico), inhibidores MMP-2 (matriz de metaloproteinasa-2), inhibidores MM-9 (matriz de metaloproteinasa-9), inhibidores PDGFR (platelet-derived growth factor receptor, del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas), análogos de trombospondina, inhibidores de VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor tyrosine quinasa, de la tirosina quinasa receptora del factor del crecimiento vascular endotelial).

[00111] 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, etnilcitidina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o en combinación con leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxiurea, ALKERAN® (melfalano), mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.

[00112] Los inhibidores de la aurora quinasa incluyen AZD-1152, MLN-8054, VX-680 y similares.

[00113] Los inhibidores de proteínas de la familia Bcl-2 incluyen AT-101 ((-) gossipol), GENASENSE® (G3139 u oblimerseno (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 similares.

[00114] Los inhibidores de Bcr-Abl quinasa incluyen DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) y similares.

[00115] Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709 y similares.

[00116] Los inhibidores de COX-2 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.

[00117] Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, anti-EGFR immunoliposomas, vacuna EGF, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA , IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib u OSI-774), TP-38, proteína de fusión de EGFR, TYKERB® (lapatinib) y similares.

[00118] Los inhibidores del receptor ErbB2 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 de HER2), APC-8024 (vacuna HER-2), anticuerpo biespecífico anti-HER/2neu, B7.her2IgG3, anticuerpos biespecíficos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.

[00119] Los inhibidores de la histona desacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido hidroxámico de suberoilanilida (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.

[00120] 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 de HSP-90), NCS-683664, PU24FCl, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.

[00121] Los activadores de la vía de receptor de apoptosis incluyen TRAIL, anticuerpos u otros agentes que se dirigen a receptores de apoptosis (por ejemplo,

DR4 y DR5) tales como Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, lexatumumab, HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y trastuzumab.

[00122] Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 y similares.

[00123] Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus y similares.

[00124] Las drogas antiinflamatorias no esteroides incluyen AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (cetoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENE® (piroxicam), crema de ibuprofeno, ALEVE® (naproxeno) y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenac), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetina), LODINE® (etodolac), TORADOL® (ketorolac), DAYPRO® (oxaprozina) y similares.

[00125] Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.

[00126] Los quimioterapéuticos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino), eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN® (carboplatino), satraplatino, picoplatino y similares.

[00127] Los inhibidores de quinasas tipo polo incluyen BI-2536 y similares.

[00128] Los análogos de trombospondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.

[00129] Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyime Pharmaceuticals (Boulder, CO.) y Chiron, (Emeriville, 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), VEGF trap, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474) y similares.

[00130] Los antibióticos incluyen los antiobióticos intercalantes aclarubicina, actinomicina D, amrubicina, annamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorrubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorrubicina liposomal), elsamitrucina, epirbucina, glarbuicina, ZAVEDOS® (idarrubicina), mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebeccamicina, estimalámero, estreptozocina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina y similares.

[00131] Inhibidores de la topoisomerasa incluyen aclarrubicina, 9-

aminocamptotecina, amonafide, amsacrina, becatecarina, belotecano, BN-80915, CAMPTOSAR® (clorhidrato de irinotecano), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxina), diflomotecano, edotecarina, ELLENCE® o PHARMORUBICIN® (epirrubicina), etopósido, exatecano, 10-hidroxicamptotecina, gimatecano, lurtotecano, mitoxantrona, oratecina, pirarbucina, pixantrona, rubitecano, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecano, y similares.

[00132] Los anticuerpos incluyen AVASTIN® (bevacizumab), anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), anticuerpos específicos de IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzumab y similares.

[00133] Las terapias hormonales incluyen ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetrorelix), degarelix, deslorelina, DESOPAN® (trilostano), dexametasona, DROGENIL® (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), AFEMA™ (fadrozol), FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA® (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL® (doxercalciferol), RENAGEL® (carbonato de sevelamer), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrato de tamoxifeno), PLENAXIS™ (abarelix), prednisona, PROPECIA® (finasterida), rilostano, SUPREFACT® (buserelina), TRELSTAR® (hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS® (implante de Histrelina), VETORYL® (trilostano o modrastano), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) y similares.

[00134] Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinida, PANRETIN® (aliretinoína), ATRAGEN® (tretinoína liposomal), TARGRETIN® (bexaroteno), LGD-1550 y similares.

[00135] Los inhibidores de PARP incluyen ABT-888, olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y similares.

[00136] Los alcaloides vegetales incluyen, pero sin limitación, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

[00137] Los inhibidores de proteasoma incluyen VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.

[00138] Los ejemplos de agentes inmunológicos incluyen interferones y otros agentes inmunomejoradores. 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 ellas y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE® ,(IFN-α), BAM-002 (glutatión oxidado), BEROMUN® (tasonermina), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno linfocítico citotóxico 4), decarbazina, denileuquina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinano, alfa interferón leucocítico, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna de melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilano, teceleuuina, THERACYS® (Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (agente inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (sustancia específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleuquina), ZADAXIN® (timalfasina), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (tiuxetano de 90Y-Ibritumomab) y similares.

[00139] Los modificadores de respuesta biológica son agentes que modifican mecanismos de defensa de organismos vivos o respuestas biológicas, tales como supervivencia, crecimiento o diferenciación de células tisulares para dirigirlas para tener actividad antitumoral e incluyen crestina, lentinano, sizofirano, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.

[00140] Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (ara C o arabinósido C), arabinósido de citosina, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (triacetiluridina troxacitabina) y similares.

[00141] Los análogos de purina incluyen LANVIS® (tioguanina) y PURI-NETHOL® (mercaptopurina).

[00142] Los agentes antimitótcos 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 similares.

[00143] Los compuestos de esta invención también se pueden usar como radiosensibilizantes que mejoran la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen radioterapia de rayos externos, teleterapia, braquiterapia y radioterapia de fuente sellada, no sellada, y similares.

[00144] Además, los compuestos que tienen la fórmula I se pueden combinar

con otros agentes quimioterapéuticos tales como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesiltransferasa), ADVEXIN® (vacuna 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-dione-androsta-1,4-dieno), AVAGE® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combreastatina) BEC2 (mitumomab), catequina o caquexina (factor de necrosis tumoral), canvaxina (vacuna), CEAVAC® (vacuna contra el cáncer), CELEUK® (celmoleuquina), CEPLENE® (clorhidrato de histamina), CERVARIX® (vacuna de papilomavirus humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorrubicina); O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CYPAT™ (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB(389)EGF (dominios catalíticos y de translocación de la toxina de difteria fusionada por medio de un ligador de His-Ala con el factor de crecimiento epidérmico humano) o TransMID-107R™ (toxinas de difteria), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenon-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de escualamina), DIMERICINE® (loción liposomal T4N5), discodermolide, DX-8951f (mesilato de exatecano), enzastaurina, EPO906 (epotilona B), GARDASIL® (vacuna recombinante de papilomavirus humano cuadrivalente (tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacuna conjugada de ganglióside), GVAX® (vacuna contra el cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxicarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), exotoxinas de IL-13-pseudomonas, interferón-α, interferón-γ, JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtide), lonafarnib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (glucuronato de trimetrexato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE® (tratamiento con vacuna de melanoma), ONCOVAX® (vacuna IL-2), ORATHECIN™ (rubitecano), OSIDEM® (droga celular a base de anticuerpos), OVAREX® MAb (anticuerpo monoclonal murino), paclitaxel, PANDIMEX™ (aglicona saponinas de ginseng que comprende 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacuna contra el cáncer investigacional), pegaspargasa, interferón PEG A, fenoxodiol, procarbazina, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomide), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotide), 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: portador de ADN con el gen para factor de necrosis tumoral α), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentan), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (trióxido arsénico), VIRULIZIN®, ucraína (derivado de alcaloides de la planta de celandina superior), vitaxina (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN® (motexafina gadolinio), XINLAY™ (atrasentano), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), ZOMETA® (ácido zolendrónico), zorrubicina, y similares.

[00145] La terapia combinada puede administrarse en forma de un régimen simultáneo o secuencial. Si se administra secuencialmente, es posible administrar la combinación en dos o más administraciones. La administración combinada incluye la administración conjunta, para lo cual se utilizan formulaciones separadas o una única formulación farmacéutica, y la administración consecutiva en cualquier orden, siendo preferible que haya un intervalo de tiempo en el que ambos agentes activos, o la totalidad de ellos, ejerzan simultáneamente sus actividades biológicas.

[00146] Por lo tanto, en otra forma de realización, la presente invención provee composiciones para tratar enfermedades en un paciente en las cuales se expresa o sobreexpresa una proteína Bcl-x_L antiapoptótica, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula I y una cantidad terapéuticamente efectiva o de un agente terapéutico adicional o de más de un agente terapéutico adicional.

[00147] En otra forma de realización, la presente invención provee métodos para tratar enfermedades en un paciente durante las cuales se expresa o sobreexpresa una proteína Bcl-x_L antiapoptótica, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente terapéutico adicional o de más de un agente terapéutico adicional.

[00148] En otra forma de realización, la presente invención provee métodos para tratar mesotioloma, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma

del endometrio, carcinoma del cuello de útero, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de hueso, cáncer ovárico, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal , cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal (gástrico, colorrectal, y duodenal), leucemia linfocítica crónica, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer del glande adrenal, sarcoma de los tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer del pene, cáncer testicular, cáncer hepatocelular (hepático y ducto biliar), tumor primario o secundario del sistema nervioso central, tumor cerebral primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticas, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, enfermedades linfoides malignas originadas en las células T o en las células B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer del ovario, cáncer de las células no pequeñas de los pulmones, cáncer de próstata, cáncer de las células pequeñas de los pulmones, cáncer de riñón y uréter, carcinoma de las células renales, carcinoma, de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma que no es de Hodgkin, tumores del eje espinal, glioma de vástago del cerebro, adenoma de la pituitaria, cáncer adrenocortical, cáncer de bazo, cáncer de vesícula, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, o una combinación de uno o más de los cánceres arriba mencionados en un paciente, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de la fórmula I, o u a composición farmacéutica del mismo y uno o más de los siguientes: etopósido vincristina CHOP, rituximab, rapamicina, R-CHOP o bortezomib.

[00149] Las dosis adecuadas para cualquiera de los agentes coadministrados arriba mencionados son aquellas actualmente utilizadas, y es posible reducirlas debido a la acción combinada (sinergismo) del agente recién identificado y de otros agentes o tratamientos quimioterapéuticos.

[00150] La terapia combinada puede proveer "sinergia" y resulta ser "sinérgica", es decir, el efecto logrado cuando se utilizan los ingredientes activos juntos es mayor que la suma de los efectos que resulta de la utilización de los compuestos por separado. Es posible lograr un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos: (1) se formulan conjuntamente y se administran o entregan simultáneamente en una formulación combinada de dosis unitaria; (2) se los

entrega alternadamente o en paralelo como formulaciones separadas; (3) o mediante algún otro régimen. Si se entregan en una terapia alternada, es posible lograr un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o entregan secuencialmente por ejemplo, por intermedio de diferentes inyecciones en jeringas separadas, píldoras o cápsulas separadas, o en forma de infusiones separadas. En términos generales, durante la terapia alternada, se administra una dosis efectiva de cada ingrediente activo de manera secuencial, es decir, consecutivamente, mientras que en la terapia combinada se administran conjuntamente dosis efectivas de dos o más ingredientes activos.

[00151] Y en otra forma de realización, la presente invención provee métodos para tratar enfermedades o condiciones causadas, exacerbadas o resultante de un exceso de plaquetas o resultantes de una activación indeseada de las mismas en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la fórmula I, o una de sus composiciones farmacéuticas.

[00152] Las enfermedades causadas o exacerbadas por un exceso de plaquetas, o por la activación indeseada de las mismas, incluyen, pero no se limitan a, la trombocitemia esencial, policythemia vera, leucemia mielógena aguda M7, restenosis, enfermedad cardiovascular, terapia antiplaquetas perioperativa, trombos asociados con los dispositivos y complicaciones asociados con los mismos, y similares. La participación de las plaquetas en la trombocitemia esencial ha sido objeto de informes en: Seminars in Hematology (2005), 42(4), 230-238 y también en New Eng. J. Med., 2005, 353:1, 33-45. La participación de la plaquetas en policythemia vera ha sido objeto de informes en Seminars in Thrombosis and Hemostatis (2006), 32(3), 267-275. La participación de plaquetas en la restenosis ha sido objeto de informes in Journal of Clinical Pathology (2006), 59(3), 232-239. La participación de las plaquetas en la enfermedad cardiovascular ha sido objeto de informes en: International Journal of Clinical Practice (2003), 57(10), 898-905. La participación de las plaquetas en la terapia antiplaquetas operativa ha sido objeto de informes en: Journal of Thrombosis Thrombolysis. Las enfermedades o condiciones que resultan de elevados niveles de plaquetas incluyen: sangrados o hemorragias, trombosis y otras complicaciones tromboembólicas, iniciación o empeoramiento de otras enfermedades y trastornos de la sangre, tales como el síndrome de las "plaquetas pegajosas".

[00153] En una forma de realización la presente invención provee métodos para reducir la cantidad de plaquetas en un paciente y para tratar condiciones

protrombóticas y enfermedades que se caracterizan por un exceso de plaquetas, o por la activación indeseada de las mismas, para lo cual se administra a dicho paciente un compuesto de la fórmula I.

[00154] En otra forma de realización, la presente invención provee métodos para tratar las trombocitemia esencial en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la fórmula I. Dentro de determinados aspectos de esta forma de realización, en una forma de realización, la presente invención provee un método para reducir la cantidad de plaquetas en un paciente y para tratar la trombocitemia esencial.

[00155] En otra forma de realización, la presente invención provee métodos para tratar la policythemia vera en un paciente, que comprende administrar al mismo un compuesto de la fórmula I que inhibe la actividad de un miembro proteína de la familia Bcl-x_L. Dentro de determinados aspectos de esta forma de realización, en una forma de realización, la presente invención provee métodos para reducir la cantidad de plaquetas en un paciente y para tratar la policythemia vera.

[00156] En determinados aspectos, la presente invención provee un uso de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula I), o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal farmacéuticamente aceptable, profármaco del mismo, para tratar una enfermedad o condición, Los ejemplos de enfermedades o condiciones incluyen, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades o condiciones causadas, exacerbadas o resultantes, por un exceso de plaquetas o por la activación indeseada de las mismas, cualquiera de los cánceres mencionados arriba, o cualquiera de las enfermedades autoinmunes mencionadas arriba. En determinadas formas de realización de los usos provistos, el compuesto (por ejemplo, un compuesto de la fórmula I), o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, o sal farmacéuticamente aceptable, profármaco del mismo, se utiliza solo. En otras formas de realización, el compuesto (por ejemplo, un compuesto de la fórmula I), o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal farmacéuticamente aceptable, profármaco del mismo, se utiliza como parte de una terapia combinada como mencionado arriba.

[00157] En determinados aspectos, un compuesto o composición farmacéutica utilizados en cada uno de los métodos anteriormente descrito de la invención, es un compuesto seleccionado de la Tabla 1, o una composición

farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de la Tabla 1.

[00158] Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención, pero no se han de construir para limitar la invención de modo alguno.

[00159] V. Ejemplos

[00160] En los ejemplos que se describen en lo que sigue, y a menos que se indique otra cosa, las temperaturas indicadas se expresan en grados centígrados. Los reactivos fueron comprados a proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se los utilizó sin purificación adicional a menos que se indique otra cosa. Las reacciones indicadas en lo que sigue fueron efectuadas por lo general bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (amena que se indique otra cosa) en solventes anhidros, y los frascos de reacción estaban típicamente provistos con septos de caucho para la introducción de sustratos y reactivos por medio de una jeringa. Los artículos de vidrio fueron secados al horno y/o secados por calor. Se llevó a cabo la cromatografía de columna en un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) que tiene una columna de gel de sílice o un cartucho de sílice SEP PAK® (Waters) o en un sistema de cromatografía ISCO (Fabricante: Teledyne ISCO) que tiene una columna de gel de sílice, o manualmente para lo cual se utilizó una columna de vidrio y se siguieron en general las técnicas descritas por W.C. Still (ver Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* 1978, **43**(14), 2923-2925). Los espectros de ^{1}H RMN fueron registrados en un Varian UNITY o Inova (500 MHz), Varian UNITY (400 MHz), o Varian UNITY plus o Mercury (300 MHz) o instrumento similar que operaba a 300 o 400 MHz. Los corrimientos químicos que se han consignado como valores δ (ppm) campo bajo con respecto a TMS como un patrón interno. Se obtuvieron los espectros de ^{1}H RMN en soluciones deuterizadas de $CDCl_3$, d_6-DMSO, CH_3OD o d_6-acetona (los resultados se expresan en ppm). Las multiplicidades fueron consignadas de la manera usual, y cuando se informa sobre las multiplicidades de pico, se utilizan las siguientes abreviaturas: s (singulete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (amplio), dd (doblete o dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se las consigna, se han expresado en Hertz (Hz). Cuando es posible, la formación del producto en las mezclas reactivas puede supervisarse mediante LC/MS, llevado a cabo sea en un Agilent 1200 Series LC acoplado a un espectrómetro de masa cuadrupolo 6140 para lo cual se utilizó una columna Supelco Ascentis Express C18 con un gradiente lineal de 5%-95% de

acetonitrilo/agua (con ácido trifluoroacético al 0,1% en cada fase móvil) dentro de 14 minutos y se mantuvo durante 4 minutes al 95% durante 0,3 minuto, sea en un PE SCIEX API 150 EX para lo cual se utilizó una columna monolítica PHENOMENEX DNYC con un gradiente lineal de 5%-95% acetonitrilo/agua (con ácido trifluoroacético al 0,1% en cada fase móvil) durante de 5 minutos y se mantuvo a 95% durante 1 minuto, o un sistema similar. Como alternativa, se llevó a cabo el LC: MS analítico en un espectrómetro de masa Finnigan Navigator y un sistema Agilent 1100 HPLC que ejecutaba un software Xcalibur 1.2 y Open-Access 1.3. Se operó el espectrómetro de masa bajo condiciones de ionización de APCI positivas. El sistema HPLC comprendía una bomba Agilent Quaternary pump, degaseador, compartimiento de columna, y automuestreador y detector de conjunto ordenado de diodos, con un detector por dispersión de luz evaporativo Sedere Sedex 75. La columna utilizada fue una PHENOMENEX LUNA COMBI-HTS C8(2) 5µm 100Å (2,1mm × 30mm). Método TFA (Método A): se utilizó un gradiente de acetonitrilo al 10-100% (solvente 1) y de ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (solvente 2), con un caudal de flujo de 2 mL/min (0-0,1 min solvente 1 al 10%, 0,1-2,6 min solvente 1 al 10-100%, 2,6-2,9 min solvente 1 al 100-10%, 2,9 – 3,0 solvente 1 al 100-10%). Método de amonio (Método B): se utilizó un gradiente de acetonitrilo al 10-100% (solvente 1) y NH4OAc 10 mM en agua (solvente 2), con un caudal de 1,5 mL/min (0-0,1 min de solvente 1 al 10%, 0,1 3,1 min solvente al 10-100%, 1,3-3,9 min solvente 1 al 100-10%, 3,9 – 4,0 min solvente 1 al 100-10%).

[00161] Los análisis de masa espectral por GC-MS fueron llevados a cabo en un espectrómetro de masa Finnigan SSQ7000 GC/MS para lo cual se utilizaron diferentes técnicas, que incluyen ESI (electrospray ionization, ionización por electrospray), APCI (atmospheric pressure chemical ionization, ionización química bajo presión atmosférica), como se especifica para compuestos individuales. La medición de masa exacta fue llevada a cabo en un espectrómetro de masa FINNIGAN FTMS NEWSTAR T70, Se determina que el compuesto es "compatible" con la fórmula química si la medición exacta de la masa se halla dentro de un RME (relative mass error, error relativo de masa) de 5,0 ppm de la masa monoisotópica exacta .

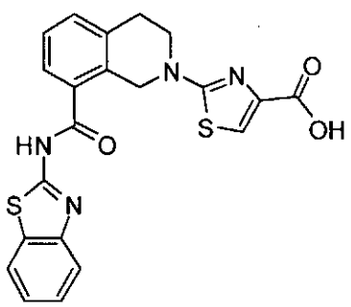
[00162] Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa preparativa sobre determinados compuestos, y se la llevó a cabo en un sistema Gilson HPLC automatizado, para lo cual se utilizó un cartucho SymmetryPrep Shield RP18 prep

cartridge, 250 mm × 21,20 mm i.d., 10 um, y un caudal de flujo de 25 mL/min; = 214, 245 nm; fase móvil A, TFA al 0,1 % en H2O; fase móvil B, CH3CN; gradiente lineal 0-70% de B en 40 min.

[00163] Todas las abreviaturas usadas para describir reactivos, condiciones de reacción o equipamiento usadas son consistentes con las definiciones establecidas en la "Lista de abreviaturas y acrónimos estándar" publicada anualmente por el Journal of Organic Chemistry (un periódico de la American Chemical Society). Las siguientes abreviaturas usadas en la presente tienen el siguiente significado: ta = temperatura ambiente, DMAP = 2,6-dimetilaminopiridina; EDCI, DCM = diclorometano, THF = tetrahidrofurano, TEA = trietilamina, EtOAc = acetato de etilo, TFA = ácido trifluoroacético, LC/MS = cromatografía líquida / espectrometría de masa, APCI = ionización química a presión atmosférica, DCI = ionización química de desorción, MS = espectrometría de masa, MeOH = metanol, DMA = N,N-dimetilacetamida, EtOH = etanol, Hex = hexano(s), NBS = N-bromosuccinimida, NIS = N-yodosuccinimida, SEMCl = cloruro de 2-(Trimetilsilil)etoximetilo, DME = dimetoxietano, DBAD = dibencilazodicarboxilato, DMF = N,N-dimetilformamida, DCE = dicloroetano y Et_3N = trietilamina.

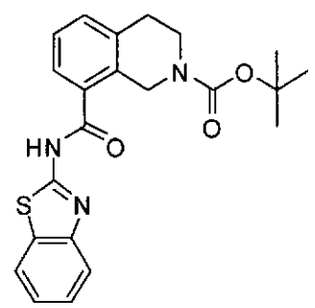
Ejemplo 1

[00164] Síntesis de ácido 2-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**1**):



(**1**)

[00165] Etapa 1: Preparación de 8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de ter-butilo (**1A**).

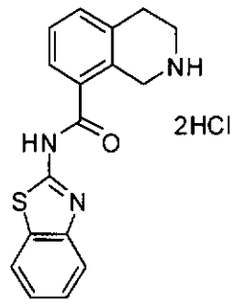


(**1A**)

[00166] A una solución de ácido 2-(*ter*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolin-8-carboxílico (6,8 g, 24,5 mmol) y benzo[*d*]tiazol-2-amina (5,52 g, 36,8 mmol) en DCM (80 mL) se añadió EDCI (9,4 g, 49,04 mmol) y DMAP (6 g, 49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (400 mL), se lavó con HCl acuoso al 5%, agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar 8,5 g del producto deseado 8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de ter-butilo (**1A**): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,83 (1H, m), 7,48 (1H, d), 7,34 (4H, m), 7,19 (1H, t), 4,91 (2H, m), 3,67 (2H, t), 2,92 (2H, t), 1,47 (9H, m). MS (ESI(+)): m/z 410 (M+H).

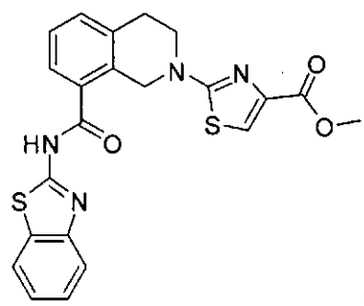
[00167] Etapa 2: Preparación de diclorhidrato de N-(benzo[d]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida (**1B**).



(**1B**)

[00168] A una solución de 8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de ter-butilo (**1A**) (8,5 g, 20,75 mmol) en DCM (80 mL) se añadió HCl 2 N en éter (80 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado diclorhidrato de N-(benzo[d]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida (**1B**): LC/MS(APCI): m/z 309,9 (M+H).

[00169] Etapa 3: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de metilo (**1C**).



(**1C**)

[00170] A una solución de diclorhidrato de N-(benzo[d]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida (**1B**) (5,3 g, 13,86 mmol) y 2-clorotiazol-4-carboxilato de metilo (2,5 g, 14 mmol) en DMA (60 mL) se añadió Cs_2CO_3 (25 g, 70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de

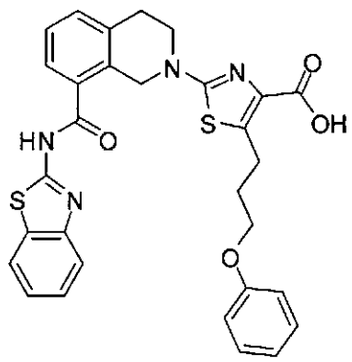
reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se acidificó con HCl al 5%, se extrajo con DCM, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 5% de MeOH en DCM para proporcionar 4,2 g (67%) del producto deseado 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de metilo (**1C**): LC/MS (APCI): m/z 451,0 (M+H).

[00171] Etapa 4: Preparación del compuesto del título **1**:

[00172] El compuesto del título ácido 2-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**1**) se preparó por medio del siguiente procedimiento: A una solución de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de metilo (**1C**) (180 mg, 4 mmol) en THF (4 mL) y MeOH (2 mL) se añadió NaOH 2 N (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 4 horas y se neutralizó añadiendo lentamente HCl acuoso al 5%. El precipitado luego se filtró, se secó, se disolvió en DMSO/MeOH (1:1) y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado ácido 2-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**1**): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 7,99 (1H, d), 7,76 (1H, d), 7,69 (1H, dd), 7,52 (1H, s), 7,38 (4H, m), 4,91 (2H, s), 3,75 (2H, t), 3,05 (2H, t). MS (ESI(+)): m/z 437 (M+H).

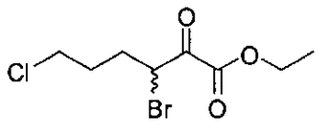
Ejemplo 2

[00173] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-(3-fenoxipropil)tiazol-4-carboxílico (**2**):



(**2**)

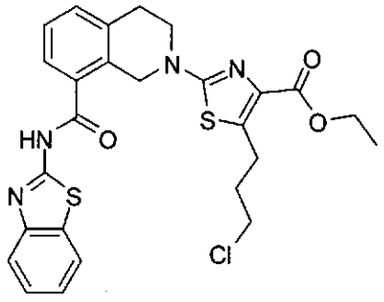
[00174] Etapa 1: Preparación de 3-bromo-6-cloro-2-oxohexanoato de etilo (**2A**).



(**2A**)

[00175] A 6-cloro-2-oxohexanoato de etilo (2,9 g, 15 mmol) en tetracloruro de carbono (30 mL) se añadió bromo (0,85 mL, 16,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución de $Na_2S_2O_3$, agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado 3-bromo-6-cloro-2-oxohexanoato de etilo (**2A**) en 95% de rendimiento. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5,25 (1 H, dd), 4,29 (2 H, q), 3,71 (2 H, t), 2,16 (1 H, m), 1,91 (1 H, m), 1,29 (3 H, t).

[00176] Etapa 2: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-cloropropil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**2B**).

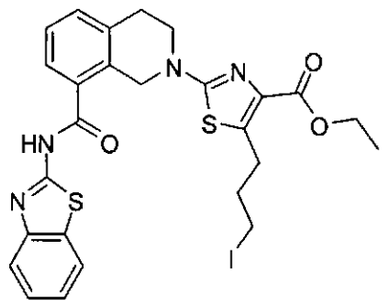


(**2B**)

[00177] A diclorhidrato de N-(benzo[d]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida (**1B**) (11,5 g, 30 mmol) en DMF (125 mL) se añadió TEA (16,7 mL, 120 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Di(1*H*-imidazol-1-il)metanotiona (6,53 g, 33 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Amoníaco 7 N en MeOH (171 mL, 1,2 mol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el amoníaco, TEA y MeOH. Al concentrado se añadió una solución de 3-bromo-6-cloro-2-oxohexanoato de etilo (**2A**) (11,4 g, 42 mmol) en EtOH (40 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C bajo nitrógeno durante 4,5 horas. Más 3-bromo-6-cloro-2-oxohexanoato de etilo (**2A**) (0,815 g, 3 mmol) en EtOH (3 mL) se añadió y el calentamiento se continuó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar EtOH y luego se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 30 a 50% de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-cloropropil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**2B**) en

69% de rendimiento. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,89 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,42 (4 H, m), 4,83 (2 H, s), 4,19 (2 H, q), 3,72 (2 H, t), 3,64 (2 H, t), 3,13 (2 H, m), 3,04 (2 H, t), 2,00 (2 H, m), 1,21 (3 H, t).

[00178] Etapa 3: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-yodopropil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**2C**).



(**2C**)

[00179] A 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-cloropropil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**2B**) (9,3 g, 17,2 mmol) en acetonitrilo (125 mL) se añadió yoduro de sodio (25,8 g, 172 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno dos veces. La mezcla de reacción luego se calentó a 90 °C durante 5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El concentrado se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se suspendió en Et_2O, se filtró, se lavó con Et_2O adicional y se secó a presión reducida para proporcionar el producto deseado 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-yodopropil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**2C**) en 93% de rendimiento. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,89 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,66 (1 H, d), 7,43 (4 H, m), 4,83 (2 H, s), 4,19 (2 H, q), 3,72 (2 H, t), 3,26 (2 H, t), 3,06 (4 H, m), 2,03 (2 H, m), 1,21 (3 H, t).

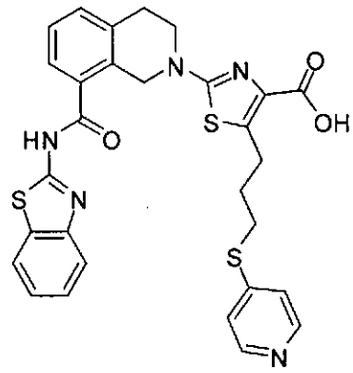
[00180] Etapa 4: Preparación del compuesto del título **2**:

[00181] El compuesto del título ácido 2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-(3-fenoxipropil)tiazol-4-carboxílico (**2**) se preparó por medio del siguiente procedimiento: A fenol (22,6 mg, 0,24 mmol) en DMF (2 mL) se añadió NaH (60% dispersión oleosa) (24 mg, 0,6 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, el 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-yodopropil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**2C**) (127 mg, 0,2 mmol) se añadió y se continuó agitando durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N y el precipitado se filtró y se lavó con agua. El precipitado se suspendió en Et_2O, se filtró y se lavó con Et_2O adicional. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con

un gradiente de 0 a 2% de MeOH en DCM. Al material purificado en DMF (1 mL) se añadió NaOH (4 N ac) (0,5 mL, 2 mmol), se calentó a 50 °C durante 5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó con HCl 1 N. El precipitado se filtró, se lavó con agua, se suspendió en Et_2O, se filtró, se lavó con Et_2O y se secó en un horno de vacío para proporcionar el producto deseado ácido 2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-(3-fenoxipropil)tiazol-4-carboxílico (**2**) en 37% de rendimiento. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,89 (s, 1 H), 12,49 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,44 (4 H, m), 7,25 (2 H, m), 6,88 (3 H, m), 4,82 (2 H, s), 3,96 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,17 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,00 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 571 (M+H).

Ejemplo 3

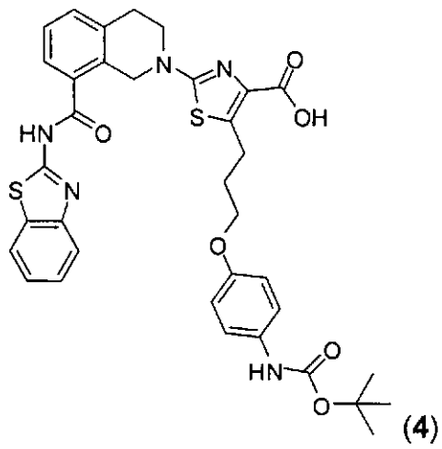
[00182] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(piridin-4-iltio)propil)tiazol-4-carboxílico (**3**):



[00183] El compuesto del título ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(piridin-4-iltio)propil)tiazol-4-carboxílico (**3**) se preparó por medio del siguiente procedimiento: El compuesto del título se preparó sustituyendo piridina-4-tiol por fenol en la etapa 4 del ejemplo 2. Después de precipitar el producto deseado, el sólido se purificó por HPLC (HPLC preparativa en fase inversa se realizó en un sistema de HPLC automatizado Gilson, usando un cartucho prep SymmetryPrep Shield RP18, 250 mm × 21,20 mm i.d., 10 um y una tasa de flujo de 25 mL/min; λ= 214, 245 nm; fase móvil A, 0,1% TFA en H_2O; fase móvil B, CH_3CN; gradiente lineal 0-90% de B en 40 minutos) para proporcionar ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(piridin-4-iltio)propil)tiazol-4-carboxílico (**3**) en 30% de rendimiento. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,81 (1 H, s), 8,48 (2 H, d), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,59 (2 H, m), 7,41 (4 H, m), 4,83 (2 H, s), 3,73 (2 H, t), 3,18 (4 H, m), 3,03 (2 H, t), 1,95 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 588 (M+H).

Ejemplo 4

[00184] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(ter-butoxicarbonilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**4**):

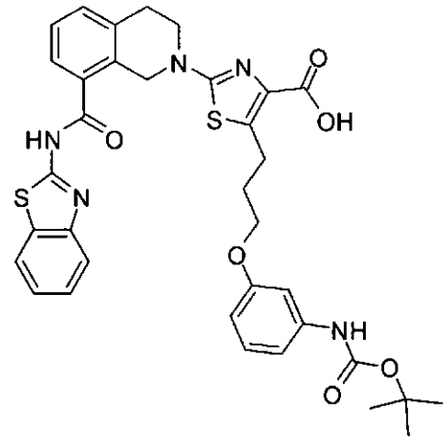


(**4**)

[00185] El compuesto del título ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(ter-butoxicarbonilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**4**) se preparó por medio del siguiente procedimiento: El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-hidroxifenilcarbamato de ter-butilo por fenol en la etapa 4 del ejemplo 2. Como la adición de HCl 1 N no produjo sólidos filtrables para las etapas de alquilación o hidrólisis, las mezclas de reacción se extrajeron con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación de cada etapa seguida como en el ejemplo 2 con un lavado de MeOH adicional del sólido final dio el compuesto deseado ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(ter-butoxicarbonilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**4**) en 58% de rendimiento. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,87 (1 H, s), 12,52 (1 H, s), 9,08 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,45 (2 H, m), 7,35 (4 H, m), 6,80 (2 H, m), 4,83 (2 H, s), 3,91 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,15 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 1,97 (2 H, m), 1,45 (9 H, s). MS (ESI(+)): m/z 686 (M+H).

Ejemplo 5

[00186] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(3-(ter-butoxicarbonilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**5**):

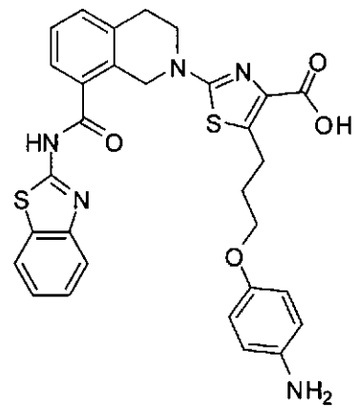


(**5**)

[00187] El compuesto del título ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(3-(ter-butoxicarbonilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**5**) se preparó por medio del siguiente procedimiento: El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-hidroxifenilcarbamato de ter-butilo por fenol en la etapa 4 del ejemplo 2. El producto de alquilación intermediario no se aisló antes por hidrólisis de éster. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,81 (1 H, s), 9,24 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,46 (2 H, m), 7,36 (2 H, m), 7,09 (2 H, m), 6,97 (1 H, d), 6,50 (1 H, dd), 4,84 (2 H, s), 3,91 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,16 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 1,99 (2 H, m), 1,45 (9 H, s). MS (ESI(+)): m/z 686 (M+H).

Ejemplo 6

[00188] Síntesis de ácido 5-(3-(4-aminofenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**6**):



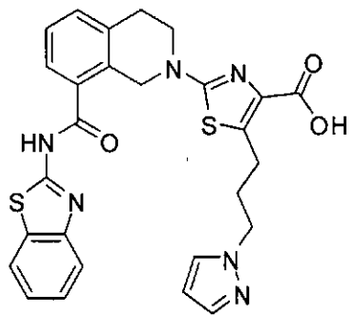
(**6**)

[00189] El compuesto del título ácido 5-(3-(4-aminofenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**6**) se preparó por medio del siguiente procedimiento: A ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(ter-butoxicarbonilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**4**) (20 mg, 0,029 mmol) en MeOH (1 mL) se añadió TFA (1 mL, 13 mmol) y se agitó a temperatura ambiente

durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC (HPLC preparativa en fase inversa se realizó en un sistema de HPLC automatizado Gilson, usando un cartucho prep SymmetryPrep Shield RP18, 250 mm × 21,20 mm i.d., 10 um y una tasa de flujo de 25 mL/min; λ = 214, 245 nm; fase móvil A, 0,1% TFA en H_2O; fase móvil B, CH_3CN; gradiente lineal 0-70% de B en 40 minutos) para proporcionar el producto deseado ácido 5-(3-(4-aminofenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico en 48% de rendimiento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,77 (1 H, s), 9,04 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,47 (2 H, m), 7,37 (2 H, m), 7,09 (2 H, d), 6,92 (2 H, m), 4,83 (2 H, s), 3,95 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,17 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 1,99 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 586 (M+H).

Ejemplo 7

[00190] Síntesis de ácido 5-(3-(1H-pirazol-1-il)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**7**):

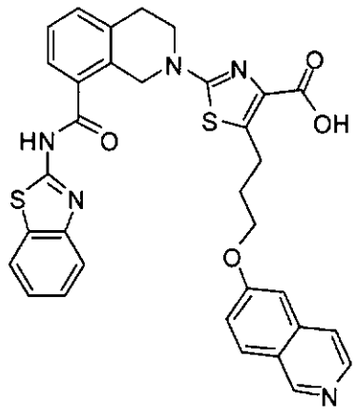


(**7**)

[00191] El compuesto del título ácido 5-(3-(1H-pirazol-1-il)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**7**) se preparó por medio del siguiente procedimiento: El compuesto del título se preparó sustituyendo 1H-pirazol por fenol en la etapa 4 del ejemplo 2. El producto de alquilación intermediario no se aisló antes por hidrólisis de éster. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,85 (1 H, s), 12,55 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,68 (2 H, m), 7,47 (2 H, m), 7,37 (3 H, m), 6,19 (1 H, t), 4,83 (2 H, s), 4,12 (2 H, t), 3,73 (2 H, t), 3,04 (2 H, t), 2,99 (2 H, m), 2,05 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 545 (M+H).

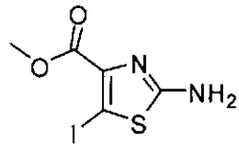
Ejemplo 8

[00192] Síntesis de ácido 2-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(isoquinolin-6-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**8**):



(**8**)

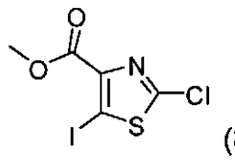
[00193] Etapa 1: Preparación de 2-amino-5-yodotiazol-4-carboxilato de metilo (**8A**):



(**8A**)

[00194] A una solución de 2-aminotiazol-4-carboxilato de metilo (5,6 g, 35,4 mmol) en DCM (60 mL) se añadió NIS (9,56 g, 42,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y luego se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar 9,5 g (94%) del producto deseado 2-amino-5-yodotiazol-4-carboxilato de metilo (**8A**): LC/MS(APCI): m/z 284,9 (M+H).

[00195] Etapa 2: Preparación de 2-cloro-5-yodotiazol-4-carboxilato de metilo (**8B**):

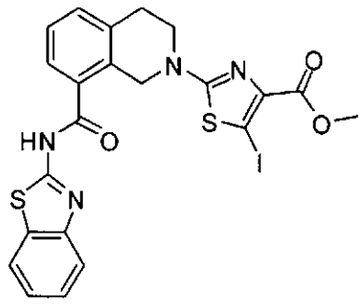


(**8B**)

[00196] A una solución de 2-amino-5-yodotiazol-4-carboxilato de metilo (**8A**) (9 g, 31,7 mmol) en acetonitrilo (60 mL) se añadió CuCl (4,75 g, 48 mmol) seguido de nitrito de t-butilo (6,19 g, 60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. NH_4Cl se añadió luego lentamente a la mezcla agitada para neutralizar la reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 5% de EtOAc en hexanos para proporcionar 7,5 g (78%) del producto deseado 2-cloro-5-yodotiazol-4-carboxilato de metilo (**8B**): LC/MS (APCI): m/z 304,0 (M+H).

[00197] Etapa 3: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-

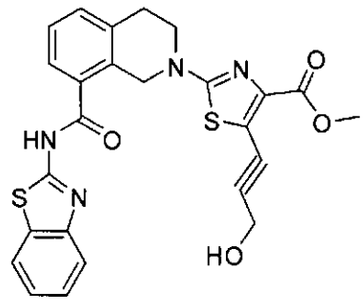
dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-yodotiazol-4-carboxilato de metilo (**8C**):



(**8C**)

[00198] A una solución de diclorhidrato de N-(benzo[d]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida (**1B**) (2 g, 5,23 mmol) y 2-cloro-5-yodotiazol-4-carboxilato de metilo (**8B**) (1,66 g, 5,23 mmol) en DMA (10 mL) se añadió Cs_2CO_3 (8,52 g, 26,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente, se acidificó con HCl al 5%, se extrajo con DCM, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con 5% de MeOH en DCM para proporcionar 2,0 g (65%) del producto deseado 2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-yodotiazol-4-carboxilato (**8C**): LC/MS (APCI): m/z 577,0 (M+H)

[00199] Etapa 4: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxiprop-1-inil)tiazol-4-carboxilato de metilo (**8D**).

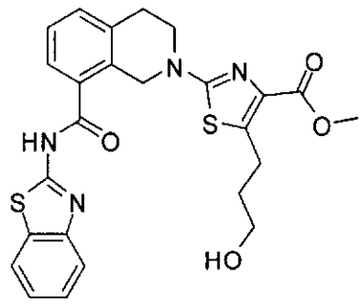


(**8D**)

[00200] A una solución de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-yodotiazol-4-carboxilato de metilo (**8C**) (1,2 g, 2,03 mmol) y prop-2-in-1-ol (336 mg, 6 mmol) en THF (20 mL) se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (231 mg, 0,2 mmol), CuI (76 mg, 0,121 mmol), DIEA (520 mg, 4 mmol). La mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla luego se diluyó con DCM (400 mL) y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 5% de MeOH en DCM para proporcionar 0,76 g (73%) del producto deseado 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-

dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxiprop-1-inil)tiazol-4-carboxilato de metilo (**8D**): LC/MS (APCI): m/z 505,1 (M+H)

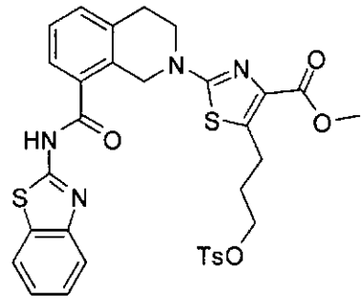
[00201] Etapa 5: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxipropil)tiazol-4-carboxilato de metilo (**8E**).



(**8E**)

[00202] A una solución de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxiprop-1-inil)tiazol-4-carboxilato de metilo (**8D**) (1,2 g, 2,31 mmol) en EtOAc (20 mL) se añadió PtO_2 (120 mg, 0,53 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo un balón de hidrógeno durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxipropil)tiazol-4-carboxilato de metilo (**8E**): LC/MS (APCI): m/z 509,2 (M+H).

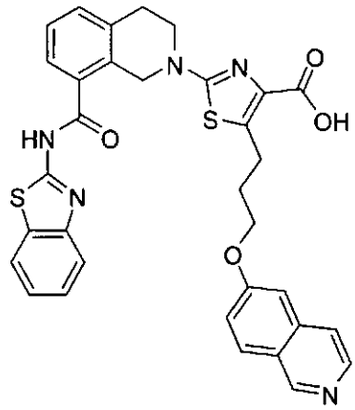
[00203] Etapa 6: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(tosiloxi)propil)tiazol-4-carboxilato de metilo (**8F**).



(**8F**)

[00204] A una solución de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxipropil)tiazol-4-carboxilato de metilo (0,5 g, 0,96 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TsCl (182 mg, 1 mmol), TEA (97 mg, 1 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(tosiloxi)propil)tiazol-4-carboxilato de metilo (**8F**) que se usó sin ulterior purificación. LC/MS (APCI): m/z 663,0 (M+H)

[00205] Etapa 7: Preparación del compuesto del título **8**:

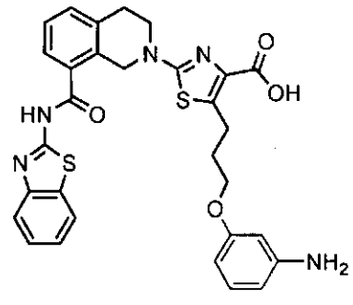


(**8**)

[00206] El compuesto del título ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(isoquinolin-6-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**8**) se preparó por medio del siguiente procedimiento: A una solución de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(tosiloxi)propil)tiazol-4-carboxilato de metilo (**8F**) (133 mg, 0,2 mmol) y 5-hidroxiisoquinolina (45 mg, 0,3 mmol) en DMA (3 mL) se añadió Cs_2CO_3 (50 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con NaOH 2 N (4 mL) y se agitó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl al 5% y el precipitado se filtró y se secó. El residuo luego se disolvió en DMSO/MeOH (1:1) y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(isoquinolin-6-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**8**): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 9,16 (1H, s), 8,34 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,85 (1H, d), 7,71 (4H, m), 7,38 (8H, m), 4,88 (2H, s), 4,14 (2H, t), 3,71 (2H, t), 3,00 (2H, t), 2,27 (1H, m), 2,09 (2H, m). LC/MS (APCI): m/z 622,2 (M+H).

Ejemplo 9

[00207] Síntesis de ácido 5-(3-(3-aminofenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**9**):



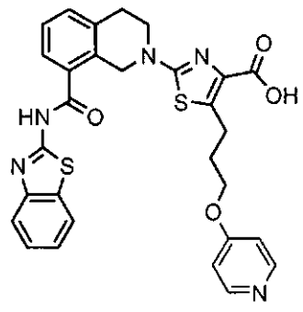
(**9**)

[00208] El compuesto del título **9** se preparó siguiendo el procedimiento

establecido en el Ejemplo 6 pero sustituyendo el compuesto **4** en el Ejemplo 6 con el compuesto **5**: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,89 (1 H, s), 8,03 (1 H, m), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, m), 7,42 (4 H, m), 7,02 (1 H, m), 6,33 (3 H, m), 4,83 (2 H, s), 3,90 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,16 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 1,98 (2 H, m); MS (ESI(+)): m/z 586 (M+H).

Ejemplo 10

[00209] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(piridin-4-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**10**):

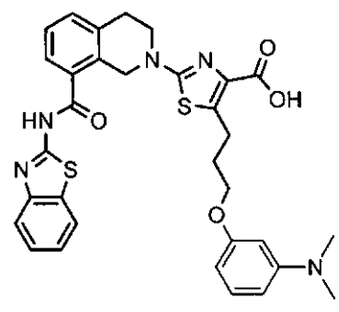


(**10**)

[00210] El compuesto **10** se preparó en general tal como se describió en el Ejemplo 2 sustituyendo 4-hidroxipiridina por fenol en la etapa 4 del Ejemplo 2. El producto de alquilación intermediario no se aisló antes por hidrólisis de éster: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,89 (1 H, s), 12,55 (1 H, s), 8,66 (1 H, m), 8,44 (1 H, d), 8,04 (1 H, m), 7,79 (1 H, d), 7,68 (1 H, d), 7,43 (5 H, m), 7,01 (1 H, d), 4,82 (2 H, s), 4,29 (2 H, m), 3,74 (2 H, m), 3,19 (2 H, m), 3,04 (2 H, m), 2,08 (2 H, m); MS (ESI(+)): m/z 572 (M+H).

Ejemplo 11

[00211] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(3-(dimetilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**11**):



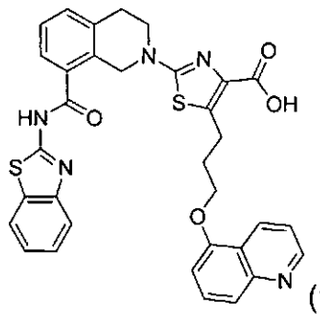
(**11**)

[00212] El compuesto **11** se preparó en general tal como se describió en el Ejemplo 2 sustituyendo 3-(dimetilamino)fenol por fenol en la etapa 4 del Ejemplo 2 con la modificación que con la adición de HCl 1 N no produjo sólidos filtrables para la etapa de alquilación, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL).

Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. Luego el procedimiento se continuó como en la etapa 4 del Ejemplo 2: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,93 (1 H, d), 7,71 (2 H, m), 7,37 (3 H, m), 7,26 (1 H, t), 7,02 (1 H, t), 6,28 (1 H, m), 6,19 (2 H, m), 4,90 (2 H, s), 3,93 (2 H, t), 3,70 (2 H, m), 3,17 (2 H, m), 3,02 (2 H, m), 2,83 (6 H, s), 1,96 (2 H, m); MS (ESI(+)): m/z 614 (M+H).

Ejemplo 12

[00213] Síntesis de ácido 2-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(quinolin-5-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**12**):

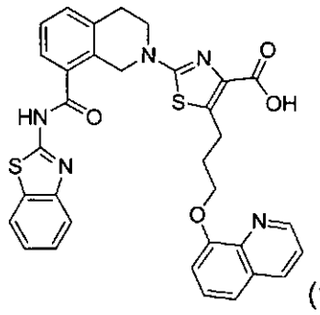


(**12**)

[00214] El compuesto **12** se preparó usando el mismo procedimiento tal como se describió en el Ejemplo 8 sustituyendo 4-hidroxiquinolina por 5-hidroxiisoquinolina en la etapa 7 del Ejemplo 8: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,88 (1H, s), 8,85 (1H, d), 8,32 (1H, dd), 8,04 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,52 (11H, m), 7,19 (1H, d), 4,82 (2H, s), 4,20 (2H, t), 3,71 (2H, t), 3,02 (1H, m), 2,17 (2H, m). MS (ESI(+)): m/z 622 (M+H).

Ejemplo 13

[00215] Síntesis de ácido 2-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(quinolin-8-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**13**):



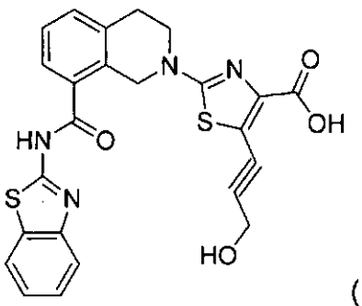
(**13**)

[00216] El compuesto **13** se preparó usando el mismo procedimiento tal como se describió en el Ejemplo 8 sustituyendo 8-hidroxiquinolina por 5-hidroxiisoquinolina en la etapa 7 del Ejemplo 8: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 8,93 (1H, d), 8,63 (1H, d), 8,04 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,53 (12H, m), 7,08 (1H, d), 4,82 (2H, s), 4,22 (2H, t), 3,70 (2H, m), 3,31 (2H, t), 3,03 (2H, m), 2,17 (2H, m).

MS (ESI(+)): m/z 622 (M+H).

Ejemplo 14

[00217] Síntesis de ácido 2-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxiprop-1-inil)tiazol-4-carboxílico (**14**):

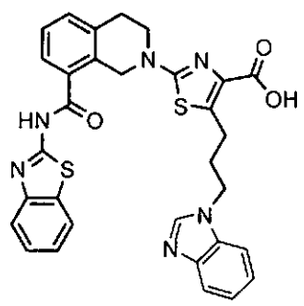


(**14**)

[00218] El compuesto **14** se preparó a partir del compuesto **8D** usando el mismo procedimiento de hidrólisis y purificación tal como se describió en la etapa 7 del Ejemplo 8: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,91 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,52 (5H, m), 4,90 (2H, s), 4,30 (2H, m), 3,74 (2H, t), 3,06 (2H, t); MS (ESI(+)): m/z 491 (M+H).

Ejemplo 15

[00219] Síntesis de ácido 5-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**15**):

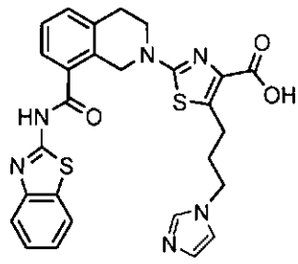


(**15**)

[00220] El compuesto **15** se preparó sustituyendo bencimidazol por fenol en la etapa 4 del Ejemplo 2. El producto de alquilación intermediario no se aisló antes por hidrólisis de éster: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,99 (1 H, d), 7,75 (1 H, d), 7,69 (1 H, dd), 7,62 (1 H, m), 7,56 (1 H, m), 7,39 (5 H, m), 7,19 (2 H, m), 4,85 (2 H, s), 4,27 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,04 (4 H, m), 2,09 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 595 (M+H).

Ejemplo 16

[00221] Síntesis de ácido 5-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**16**):

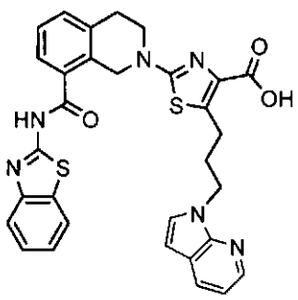


(**16**)

[00222] El compuesto **16** se preparó en general tal como se describió en el Ejemplo 2 sustituyendo imidazol por fenol en la etapa 4 del Ejemplo 2. El producto de alquilación intermediario no se aisló antes por hidrólisis de éster: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,90 (1 H, s), 12,53 (1 H, s), 8,03 (1 H, m), 7,86 (1 H, s), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, m), 7,41 (4 H, m), 7,26 (1 H, s), 6,99 (1 H, s), 4,83 (2 H, s), 4,01 (2 H, t), 3,73 (2 H, t), 3,02 (4 H, m), 2,01 (2 H, t). MS (ESI(+)): m/z 545 (M+H).

Ejemplo 17

[00223] Síntesis de ácido 5-(3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**17**):

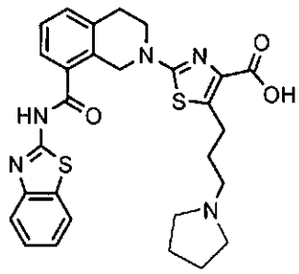


(**17**)

[00224] El compuesto **17** se preparó sustituyendo 7-azaindol por fenol en la etapa 4 del Ejemplo 2. El producto de alquilación intermediario no se aisló antes por hidrólisis de éster: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,87 (1 H, s), 12,54 (1 H, s), 8,20 (1 H, dd), 8,03 (1 H, m), 7,92 (1 H, dd), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, m), 7,54 (1 H, d), 7,44 (4 H, m), 7,03 (1 H, dd), 6,43 (1 H, d), 4,81 (2 H, s), 4,29 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,03 (4 H, m), 2,10 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 595 (M+H).

Ejemplo 18

[00225] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(pirrolidin-1-il)propil)tiazol-4-carboxílico (**18**):

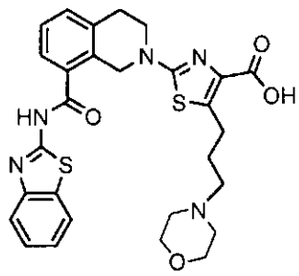


(**18**)

[00226] El compuesto **18** se preparó en general tal como se describió en el Ejemplo 2 sustituyendo pirrolidina por fenol en la etapa 4 del Ejemplo 2. El producto de alquilación intermediario no se aisló antes por hidrólisis de éster. Después de precipitar el producto deseado, el sólido se purificó por HPLC (HPLC preparativa en fase inversa se realizó en un sistema de HPLC automatizado Gilson, usando un cartucho prep SymmetryPrep Shield RP18, 250 mm × 21,20 mm i.d., 10 um y una tasa de flujo de 25 mL/min; λ= 214, 245 nm; fase móvil A, 0,1% TFA en H_2O; fase móvil B, CH_3CN; gradiente lineal 0-70% de B en 40 minutos) para proporcionar el compuesto **18** en 18% de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,90 (1 H, s), 12,66 (1 H, s), 9,33 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,80 (1 H, d), 7,68 (1 H, d), 7,42 (4 H, m), 4,83 (2 H, s), 3,76 (2 H, t), 3,53 (2 H, m), 3,10 (6 H, m), 2,96 (2 H, m), 1,93 (4 H, m), 1,82 (2 H, m); MS (ESI(+)): m/z 548 (M+H).

Ejemplo 19

[00227] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-morfolinopropil)tiazol-4-carboxílico (**19**):



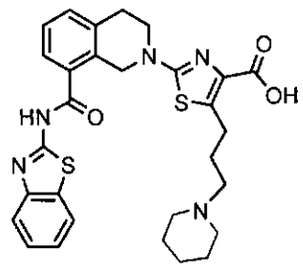
(**19**)

[00228] El compuesto **19** se preparó en general tal como se describió en el Ejemplo 2 sustituyendo morfolina por fenol en la etapa 4 del Ejemplo 2. El producto de alquilación intermediario no se aisló antes por hidrólisis de éster. Después de precipitar el producto deseado, el sólido se purificó por HPLC (HPLC preparativa en fase inversa se realizó en un sistema de HPLC automatizado Gilson, usando un cartucho prep SymmetryPrep Shield RP18, 250 mm × 21,20 mm i.d., 10 um y una tasa de flujo de 25 mL/min; λ= 214, 245 nm; fase móvil A, 0,1% TFA en H_2O; fase móvil B, CH_3CN; gradiente lineal 0-70% de B en 40

minutos) para proporcionar el compuesto **19** en 5% de rendimiento. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,90 (1 H, s), 9,49 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,80 (1 H, d), 7,68 (1 H, d), 7,42 (4 H, m), 4,83 (2 H, s), 3,92 (2 H, m), 3,76 (2 H, t), 3,62 (2 H, m), 3,07 (10 H, m), 1,95 (2 H, m); LCMS (APCI): m/z 564 (M+H).

Ejemplo 20

[00229] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(piperidin-1-il)propil)tiazol-4-carboxílico (**20**):

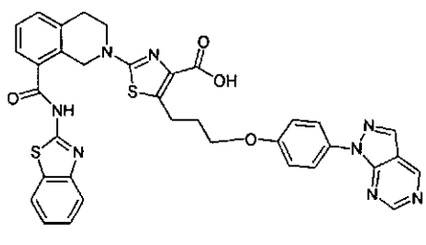


(**20**)

[00230] El compuesto del título **20** se preparó en general tal como se describió en el Ejemplo 2 sustituyendo piperidina por fenol en la etapa 4 del Ejemplo 2. El producto de alquilación intermediario no se aisló antes por hidrólisis de éster. Después de precipitar el producto deseado, el sólido se purificó por HPLC (HPLC preparativa en fase inversa se realizó en un sistema de HPLC automatizado Gilson, usando un cartucho prep SymmetryPrep Shield RP18, 250 mm × 21,20 mm i.d., 10 um y una tasa de flujo de 25 mL/min; λ= 214, 245 nm; fase móvil A, 0,1% TFA en H_2O; fase móvil B, CH_3CN; gradiente lineal 0-70% de B en 40 minutos) para proporcionar el compuesto **20** en 17% de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,90 (1 H, s), 8,85 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,80 (1 H, m), 7,68 (1 H, d), 7,43 (4 H, m), 4,83 (2 H, s), 3,76 (2 H, t), 3,05 (7 H, m), 2,82 (2 H, m), 1,93 (2 H, m), 1,77 (2 H, m), 1,60 (3 H, m), 1,34 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 562 (M+H).

Ejemplo 21

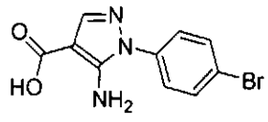
[00231] Síntesis de ácido 5-(3-(4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**21**):



(**21**)

[00232] Etapa 1: Preparación de ácido 5-amino-1-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-

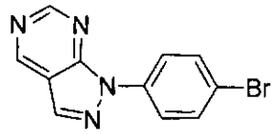
carboxílico (**21A**):



(**21A**)

[00233] Una mezcla de 2-ciano-3-etoxiacrilato de (Z)-etilo (2,099 g, 12,41 mmol), clorhidrato de 4-bromofenilhidrazina (2,76 g, 12,41 mmol) y Na_2CO_3 (0,789 g, 7,44 mmol) en EtOH (30 mL) se calentó a reflujo durante 5 h y se concentró ligeramente. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó para proporcionar el éster. El éster se disolvió en THF (5 mL) y MeOH (25 mL). Se añadieron 154 mL de NaOH al 10%. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante la noche y se concentró. Una pequeña cantidad de agua se añadió y la solución resultante se neutralizó con HCl hasta pH 6. Un precipitado blanco se recogió, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto **21A**: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) ppm 12,09 (1 H, s), 7,72 (2 H, d), 7,52 (2 H, d), 6,35 (2 H, s).

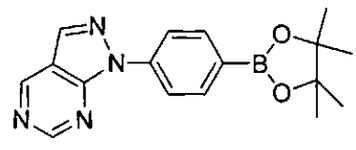
[00234] Etapa 2: Preparación de 1-(4-bromofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (**21B**):



(**21B**)

[00235] A una solución de 1,3,5-triazina (0,575 g, 7,09 mmol) y el compuesto **21A** (2 g, 7,09 mmol) en DMSO (30 mL) se añadió trifluoruro eterato de boro (1,078 mL, 8,51 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 20 h, se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH al 1% y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se trituró con una pequeña cantidad de EtOAc y el precipitado se recogió para proporcionar el producto deseado: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 9,47 (1 H, s), 9,16 (1 H, s), 8,68 (1 H, s), 8,22 (2 H, d), 7,80 (2 H, d).

[00236] Etapa 3: Preparación de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (**21C**):

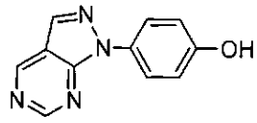


(**21C**)

[00237] Una mezcla del compuesto **21B** (500 mg, 1,817 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (508 mg, 1,999 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (74,2 mg, 0,091 mmol) y acetato de potasio (535

mg, 5,45 mmol) en DMSO (15 mL) se purgó con nitrógeno y luego se calentó a 80 °C durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 20% de EtOAc en DCM para proporcionar el producto deseado **21C**: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 9,49 (1 H, s), 9,20 (1 H, s), 8,70 (1 H, s), 8,33 (2 H, d), 7,90 (2 H, d), 1,33 (12 H, s).

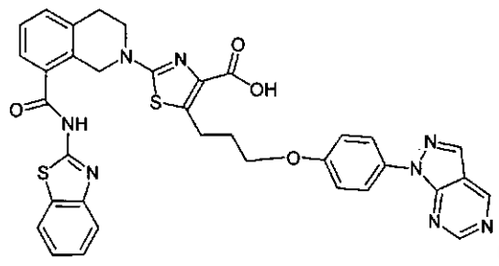
[00238] Etapa 4: Preparación de 4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenol (**21D**):



(21D)

[00239] A una solución del compuesto **21C** (100 mg, 0,31 mmol) en THF (5 mL) se añadió NaOH (0,248 mL, 0,621 mmol) y peróxido de hidrógeno (0,048 mL, 0,466 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el concentrado se disolvió en 8 mL de agua. La solución acuosa se acidificó con HCl diluida. Un precipitado blanco se recogió, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto deseado **21D**: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 9,75 (1 H, s), 9,44 (1 H, s), 9,09 (1 H, s), 8,59 (1 H, s), 7,82 - 7,99 (2 H, m), 6,83 - 7,05 (2 H, m).

[00240] Etapa 5: Preparación del compuesto del título **21**:



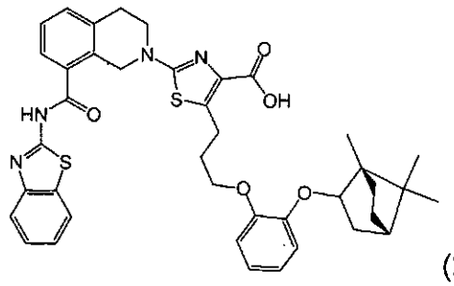
(21)

[00241] A una solución del compuesto **21D** (106 mg, 0,498 mmol) en DMF (5 mL) se añadió hidruro de sodio (56,9 mg, 1,423 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió el compuesto **2C** (300 mg, 0,474 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se añadió hidróxido de sodio al 10% (1,897 mL, 4,74 mmol), THF (5 mL) y MeOH (3 mL). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante la noche, se enfrió y se filtró. El filtrado se acidificó con HCl hasta pH 4. El precipitado se recogió y se secó para proporcionar el producto deseado: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,85 (1 H, s), 9,45 (1 H, s), 9,10 (1 H, s), 8,61 (1 H, s), 7,98 - 8,06 (3 H, m), 7,78 (1 H, d),

7,67 (1 H, d), 7,42 - 7,50 (2 H, m), 7,32 - 7,40 (2 H, m), 7,09 - 7,16 (2 H, m), 4,84 (2 H, s), 4,06 (2 H, t), 3,73 (2 H, t), 3,14 - 3,24 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 1,98 - 2,12 (2 H, m); LCMS (APCI): m/z 687 (M+H).

Ejemplo 22

[00242] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(2-((1S,4S)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]heptan-2-iloxi)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**22**):

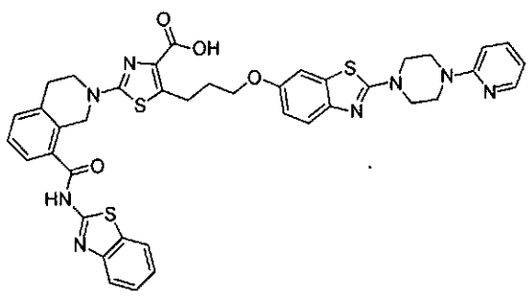


(**22**)

[00243] El compuesto del título **22** se preparó en general tal como se describió en el Ejemplo 2 sustituyendo 2-((1S,4S)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]heptan-2-iloxi)fenol por fenol en la etapa 4 del Ejemplo 2. El producto de alquilación intermediario no se aisló antes por hidrólisis de éster. El producto final se sometió a un lavado de MeOH adicional para dar el compuesto deseado **22** en 76% de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,85 (1 H, d), 7,76 (1 H, dd), 7,64 (1 H, d), 7,33 (3 H, m), 7,20 (1 H, m), 6,84 (4 H, m), 4,93 (2 H, s), 4,04 (1 H, m), 3,91 (2 H, t), 3,69 (2 H, t), 3,18 (2 H, m), 3,00 (2 H, t), 1,96 (2 H, m), 1,76 (2 H, m), 1,62 (2 H, m), 1,47 (1 H, m), 1,07 (2 H, m), 1,04 (3 H, s), 0,93 (3 H, s), 0,77 (3 H, s); MS (ESI(+)): m/z 723 (M+H).

Ejemplo 23

[00244] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(2-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**23**):



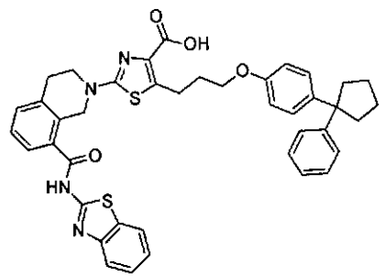
(**23**)

[00245] El compuesto del título **23** se preparó en general tal como se describió en el Ejemplo 2 sustituyendo 2-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)benzo[*d*]tiazol-6-ol por fenol en la etapa 4 del Ejemplo 2. El intermediario de

alquilación no se aisló antes por hidrólisis de éster. Después de precipitar con HCl 1 N, el producto final luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de MeOH en CH_2Cl_2 para proporcionar el compuesto del título **23** en 39% de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,87 (1 H, s), 8,12 (1 H, dd), 8,03 (1 H, m), 7,72 (3 H, m), 7,41 (6 H, m), 7,08 (1 H, d), 6,88 (1 H, dd), 6,79 (1 H, dd), 4,83 (2 H, s), 3,98 (2 H, m), 3,75 (6 H, d), 3,69 (4 H, m), 3,19 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,01 (2 H, m); MS (ESI(+)): m/z 789 (M+H).

Ejemplo 24

[00246] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(1-fenilciclopentil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**24**):

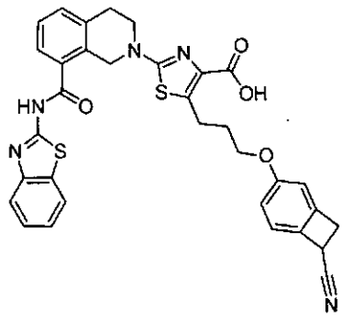


(**24**)

[00247] El compuesto del título **24** se preparó en general tal como se describió en el Ejemplo 2 sustituyendo 4-(1-fenilciclopentil)fenol por fenol en la etapa 4 del Ejemplo 2. El intermediario de alquilación no se aisló antes por hidrólisis de éster. El producto final se sometió a un lavado de MeOH adicional para dar el compuesto deseado **24** en 67% de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,87 (1 H, s), 12,56 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, m), 7,42 (5 H, m), 7,16 (6 H, m), 6,77 (2 H, m), 4,82 (2 H, s), 3,91 (2 H, t), 3,72 (2 H, m), 3,14 (2 H, m), 3,01 (2 H, m), 2,20 (4 H, m), 1,96 (2 H, m), 1,59 (4 H, m). MS (ESI(+)): m/z 715 (M+H).

Ejemplo 25

[00248] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(1-ciano-1,2-dihidrociclobutabenzen-4-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**25**):

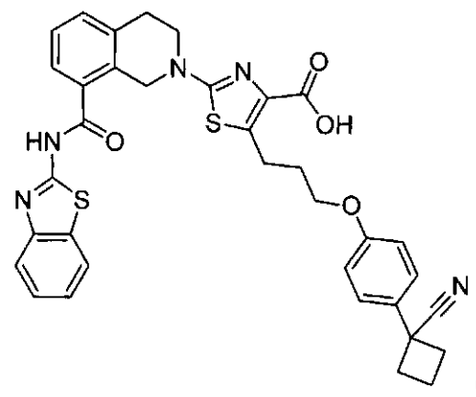


(**25**)

[00249] El compuesto del título **25** se preparó sustituyendo 4-hidroxi-1,2-dihidrociclobutabencen-1-carbonitrilo por fenol en la etapa 4 del Ejemplo 2. El intermediario de alquilación no se aisló. Ester hidrólisis se llevó a cabo a temperatura ambiente y el producto final se sometió a un lavado de MeOH adicional para proporcionar el producto deseado **25** en 50% de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,89 (1 H, s), 12,55 (1 H, s), 8,03 (1 H, m), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,42 (4 H, m), 7,16 (1 H, d), 6,82 (2 H, m), 4,83 (2 H, s), 4,44 (1 H, m), 3,95 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,58 (1 H, dd), 3,37 (1 H, m), 3,16 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 1,99 (2 H, m); MS (ESI(+)): m/z 622 (M+H).

Ejemplo 26

[00250] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(1-cianociclobutil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**26**):



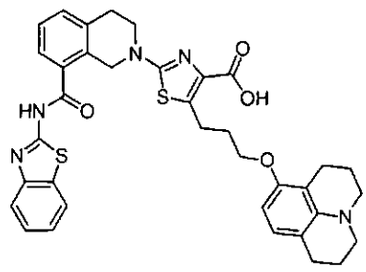
(**26**)

[00251] El compuesto del título **26** se preparó en general tal como se describió en el Ejemplo 2 sustituyendo 1-(4-hidroxifenil) ciclobutancarbonitrilo por fenol en la etapa 4 del Ejemplo 2. El intermediario de alquilación no se aisló. Ester hidrólisis se llevó a cabo a temperatura ambiente y el producto final se sometió a un lavado de MeOH adicional para proporcionar el producto deseado **26** en 45% de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,72 (1 H, s), 8,02 (1 H, m), 7,78 (1 H, d), 7,67 (1 H, m), 7,41 (6 H, m), 6,95 (2 H, m), 4,84 (2 H, s), 3,99 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,17 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,69 (2 H, m), 2,56 (2 H, m), 2,23 (2 H,

m), 1,97 (2 H, m); MS (ESI(+)): m/z 650 (M+H).

Ejemplo 27

[00252] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(1,2,3,5,6,7-hexahidropirido[3,2,1-ij]quinolin-8-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**27**):

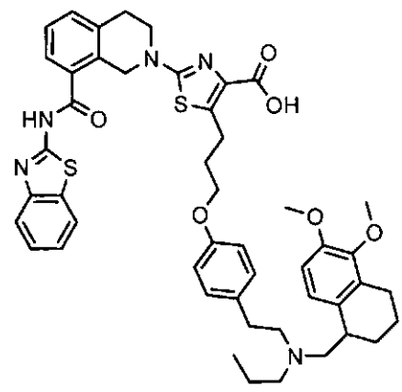


(**27**)

[00253] El compuesto del título **27** se preparó en general tal como se describió en el Ejemplo 2 sustituyendo 1,2,3,5,6,7-hexahidropirido[3,2,1-ij]quinolin-8-ol por fenol en la etapa 4 del Ejemplo 2. El intermediario de alquilación no se aisló antes por hidrólisis de éster. Después de precipitar con HCl 1 N, el producto final luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 12% de MeOH en CH_2Cl_2 para proporcionar el compuesto **27** en 20% de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,90 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,43 (4 H, m), 6,61 (1 H, d), 6,09 (1 H, d), 4,82 (2 H, s), 3,86 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,17 (2 H, t), 3,00 (6 H, m), 2,58 (4 H, m), 1,96 (2 H, m), 1,81 (4 H, m); MS (ESI(+)): m/z 666 (M+H).

Ejemplo 28

[00254] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(2-(((5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)(propil)amino)etil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**28**):



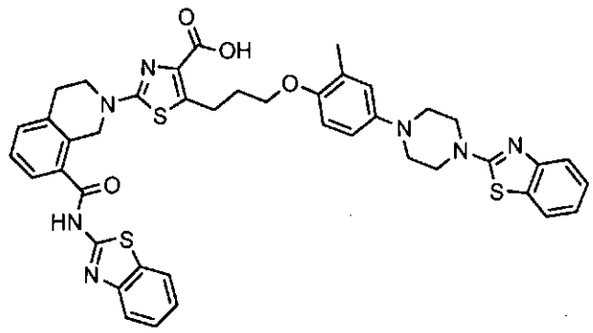
(**28**)

[00255] El compuesto del título **28** se preparó en general tal como se describió en el Ejemplo 2 sustituyendo 4-(2-(((5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)(propil)amino)etil)fenol, HCl por fenol en la etapa 4 del

Ejemplo 2. El intermediario de alquilación no se aisló antes por hidrólisis de éster. Después de precipitar el producto deseado, el sólido se purificó por HPLC (HPLC preparativa en fase inversa se realizó en un sistema de HPLC automatizado Gilson, usando un cartucho prep SymmetryPrep Shield RP18, 250 mm × 21,20 mm i.d., 10 um y una tasa de flujo de 25 mL/min; λ= 214, 245 nm; fase móvil A, 0,1% TFA en H_2O; fase móvil B, CH_3CN; gradiente lineal 0-90% de B en 40 minutos) para proporcionar el compuesto del título en 7% de rendimiento: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,87 (1 H, s), 8,91 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,47 (2 H, m), 7,36 (2 H, m), 7,25 (1 H, d), 7,18 (1 H, d), 6,97 (1 H, m), 6,89 (3 H, m), 4,83 (2 H, s), 3,96 (2 H, m), 3,77 (3 H, d), 3,72 (2 H, t), 3,67 (3 H, d), 3,26 (6 H, m), 3,16 (3 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,91 (2 H, m), 2,72 (1 H, m), 2,58 (1 H, m), 1,99 (2 H, m), 1,74 (6 H, m), 0,94 (3 H, m). MS (ESI(+)): m/z 860 (M+H).

Ejemplo 29

[00256] Síntesis de ácido 5-(3-(4-(4-(benzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)-2-metilfenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**29**):



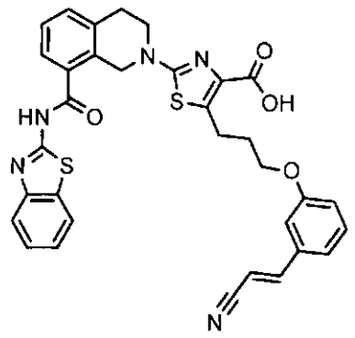
(**29**)

[00257] El compuesto del título **29** se preparó en general tal como se describió en el Ejemplo 2 sustituyendo 4-(4-(benzo[*d*]tiazol-2-il)piperazin-1-il)-2-metilfenol, 2HCl por fenol en la etapa 4 del Ejemplo 2. El intermediario de alquilación no se aisló antes por hidrólisis de éster. Después de precipitar el producto deseado, el sólido se purificó por HPLC (HPLC preparativa en fase inversa se realizó en un sistema de HPLC automatizado Gilson, usando un cartucho prep SymmetryPrep Shield RP18, 250 mm × 21,20 mm i.d., 10 um y una tasa de flujo de 25 mL/min; λ= 214, 245 nm; fase móvil A, 0,1% TFA en H_2O; fase móvil B, CH_3CN; gradiente lineal 0-90% de B en 40 minutos) para proporcionar el compuesto del título **29** en 12% de rendimiento: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,87 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,78 (2 H, t), 7,66 (1 H, d), 7,47 (2 H, m), 7,44 (1

H, m), 7,36 (2 H, m), 7,29 (1 H, m), 7,08 (1 H, m), 6,94 (1 H, d), 6,54 (1 H, d), 6,43 (1 H, dd), 4,82 (2 H, s), 3,99 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,68 (4 H, m), 3,21 (6 H, m), 3,02 (2 H, t), 2,03 (3 H, s), 2,00 (2 H, m); MS (ESI(+)): m/z 802 (M+H).

Ejemplo 30

[00258] Síntesis de ácido (E)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(3-(2-cianovinil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**30**):

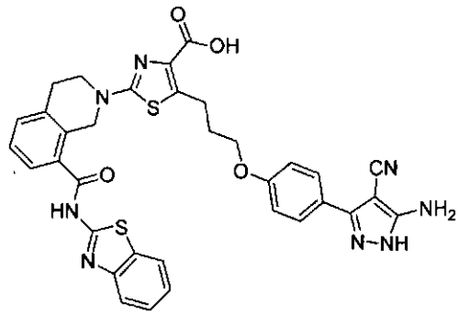


(**30**)

[00259] El compuesto del título **30** se preparó en general tal como se describió en el Ejemplo 2 sustituyendo (E)-3-(2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)vinil)fenol por fenol en la etapa 4 del Ejemplo 2. Además de la alquilación deseada, el NaH reaccionó con el resto de oxadiazolilo dando como resultado la formación de un resto ciano el lugar del resto oxadiazolilo. Este intermediario no se aisló antes por hidrólisis de éster que se llevó a cabo a temperatura ambiente. Después de precipitar el producto deseado, el sólido se purificó por HPLC (HPLC preparativa en fase inversa se realizó en un sistema de HPLC automatizado Gilson, usando un cartucho prep SymmetryPrep Shield RP18, 250 mm × 21,20 mm i.d., 10 um y una tasa de flujo de 25 mL/min; λ= 214, 245 nm; fase móvil A, 0,1% TFA en H_2O; fase móvil B, CH_3CN; gradiente lineal 0-90% de B en 40 minutos) para proporcionar el compuesto del título **30** en 14% de rendimiento: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,87 (1 H, s), 12,55 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,58 (1 H, d), 7,47 (2 H, m), 7,37 (2 H, m), 7,30 (1 H, d), 7,22 (1 H, m), 7,18 (1 H, d), 7,00 (1 H, dd), 6,47 (1 H, d), 4,82 (2 H, s), 4,01 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,18 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,01 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 622 (M+H).

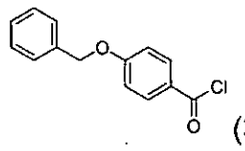
Ejemplo 31

[00260] Síntesis de ácido 5-(3-(4-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**31**):



(**31**)

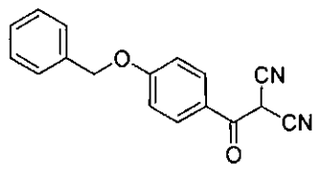
[00261] Etapa 1: Preparación de cloruro de 4-(benciloxi)benzoílo (**31A**):



(**31A**)

[00262] El ácido 4-(benciloxi)benzoico (4,73 g, 20,72 mmol) se suspendió en CH_2Cl_2 (50 mL). La suspensión se enfrió hasta 0 °C. A esta suspensión se añadió cloruro de oxalilo (3,63 mL, 41,4 mmol) seguido de N, N-dimetilformamida (0,24 mL, 3,11 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. El sólido aislado se usó directamente para la siguiente reacción sin ulterior purificación.

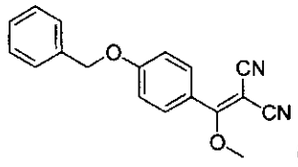
[00263] Etapa 2: Preparación de 2-(4-(benciloxi)benzoil)malononitrilo (**31B**):



(**31B**)

[00264] NaH (1,657 g, 60%, 41,4 mmol) se suspendió en THF (10 mL). A esta suspensión se añadió malononitrilo (1,368 g, 20,71 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C gota a gota durante 10 minutos. La suspensión se agitó durante 20 minutos más. A esta solución se añadió el compuesto **31A** (5,11 g, 20,71 mmol) en THF (40 mL) en porciones. Después de ello, la solución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. El pH del solvente se ajustó a 1 con HCl concentrado. La mezcla de reacción se concentró y se dividió en agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc más. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con 1:1 Hex/EtOAc (50 mL) para dar un sólido que se recogió por filtración para proporcionar 3,7 g del producto deseado **31B**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,60-7,63 (m, 2H), 7,32-7,47 (m, 5H), 7,03-7,07 (m, 2H), 5,16 (s, 2H). MS (DCI(+)): m/z 294 ($M+NH_4$).

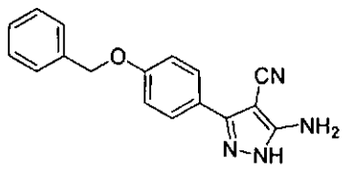
[00265] Etapa 3: Preparación de 2-((4-(benciloxi)fenil)(metoxi)metilen)malononitrilo (**31C**):



(**31C**)

[00266] El compuesto **31B** (3,7 g, 13,39 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (30 mL) y agua (5 mL). A esta solución se añadió a bicarbonato de sodio (9,0 g, 107 mmol) en porciones para controlar la formación de gas. A la suspensión resultante se añadió dimetilsulfato (8,96 mL, 94 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se dividió en agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con más EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 7:3/hexanos: EtOAc para proporcionar 3,1 g del producto deseado: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,64-7,68 (m, 2H), 7,34-7,69 (m, 5H), 7,22-7,26 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,92 (s, 3H). MS (DCI(+)): m/z 308 ($M+NH_4$).

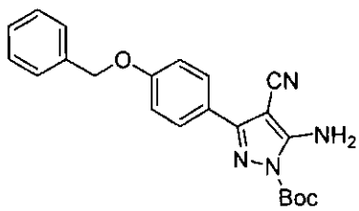
[00267] Etapa 4: Preparación de 5-amino-3-(4-(benciloxi)fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (**31D**):



(**31D**)

[00268] El compuesto **31C** (3,1 g, 10,68 mmol) se disolvió en EtOH (20 mL). A esta solución se añadió hidrato de hidrazina (0,622 mL, 12,81 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se extrajo en EtOAc. Luego se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para proporcionar 2,72 g del producto deseado: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,64 y 11,99 (s, 1H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,32-7,48 (m, 5H), 7,09-7,10 (br, 2H), 6,38 (s, 2H), 5,15 (s, 2H). MS (DCI(+)): m/z 291 (M+H).

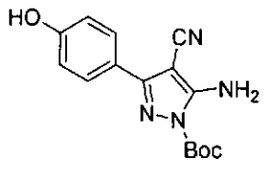
[00269] Etapa 5: Preparación de 5-amino-3-(4-(benciloxi)fenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-carboxilato de ter-butilo (**31E**):



(**31E**)

[00270] A una mezcla del compuesto **31D** (1,6 g, 5,51 mmol) y dicarbonato de di-ter-butilo (1,44 g, 6,61 mmol) en THF (15 mL) se añadió N, N-dimetilpiridin-4-amina (0,808 g, 6,61 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 5:1/hexanos: EtOAc para proporcionar 2,03 g del producto deseado: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,78 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,32-7,48 (m, 5H), 7,15 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 1,59 (s, 9H). MS (DCI(+)): m/z 391 (M+H).

[00271] Etapa 6: Preparación de 5-amino-4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de ter-butilo (**31F**):



(**31F**)

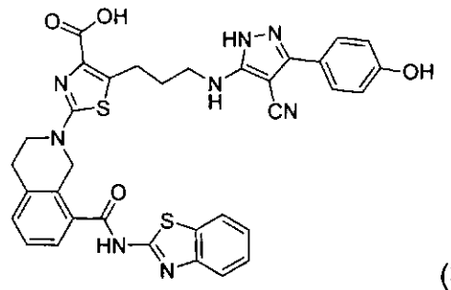
[00272] Una mezcla del compuesto **31E** (1,3 g, 3,33 mmol) y Pd/C (0,071 g) en EtOH (15 mL) se hidrogenó con un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 1:1/hexanos : EtOAc para proporcionar 0,85 g del producto deseado **31F**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,88 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,64 (s, 2H), 6,87 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 1,59 (s, 9H). MS (DCI(+)): m/z 301 (M+H).

[00273] Etapa 7: Preparación del compuesto del título **31**:

[00274] Al compuesto **31F** (0,132 g, 0,44 mmol) en DMF (4 mL) se añadió 60% hidruro de sodio (0,048 g, 1,2 mmol) a 0 °C. La solución se agitó durante 10 minutos. A esta solución se añadió el compuesto **2C**. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se diluyó con HCl conc. (0,5 mL) y se calentó a 60 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con DMSO (5 mL) y MeOH (9 mL). El sólido se filtró. El filtrado luego se purificó por HPLC prep para proporcionar 12 mg del producto deseado: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,03 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,67-7,71 (m, 4H), 7,33-7,49 (m, 5H), 7,00 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,03 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,71-3,74 (m, 2H), 3,17-3,20 (m, 2H), 3,01-3,05 (m, 2H), 2,02 (m, 2H). MS (ESI(+)): 677 (M+H).

Ejemplo 32

[00275] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-ilamino)propil)tiazol-4-carboxílico (**32**):

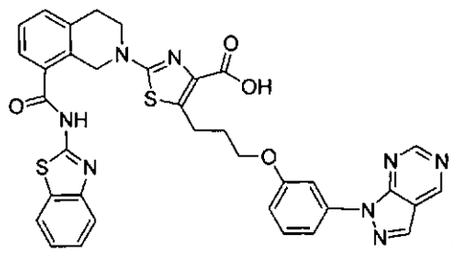


(**32**)

[00276] El compuesto del título **32** se aisló como un subproducto de la síntesis del compuesto **31**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,02 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,59-7,61 (m, 2H), 7,33-7,49 (m, 5H), 6,80-6,82 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,03 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,93-3,95 (m, 2H), 3,71-3,74 (m, 2H), 3,02-3,08 (m, 4H), 1,94-1,98 (m, 2H). MS (ESI(+)): 677 (M+H).

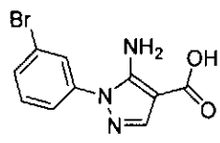
Ejemplo 33

[00277] Síntesis de ácido 5-(3-(4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**33**):



(**33**)

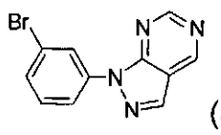
[00278] Etapa 1: Preparación de ácido 5-amino-1-(3-bromofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (**33A**):



(**33A**)

[00279] El compuesto **33A** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 1 de Ejemplo 21 reemplazando el clorhidrato de 4-bromofenilhidrazina con clorhidrato de 3-bromofenilhidrazina: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,13 (1 H, s), 7,74 (1 H, t), 7,70 (1 H, s), 7,57 - 7,62 (2 H, m), 7,49 (1 H, t), 6,41 (2 H, s).

[00280] Etapa 2: Preparación de 1-(3-bromofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (**33B**):

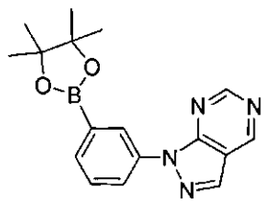


(**33B**)

[00281] El compuesto **33B** se preparó usando el mismo procedimiento

descrito en la etapa 2 de Ejemplo 21 reemplazando el compuesto 21A con el compuesto 33A: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 9,49 (1 H, s), 9,20 (1 H, s), 8,71 (1 H, s), 8,51 (1 H, t), 8,25 - 8,30 (1 H, m), 7,55 - 7,63 (2 H, m).

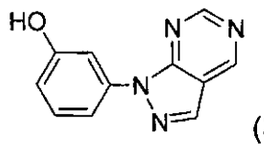
[00282] Etapa 3: Preparación de 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (**33C**):



(**33C**)

[00283] El compuesto del título **33C** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 21 reemplazando el compuesto **21B** con el compuesto **33B**: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 9,48 (1 H, s), 9,18 (1 H, s), 8,68 (1 H, s), 8,47 (1 H, d), 8,36 - 8,40 (1 H, m), 7,68 - 7,71 (1 H, m), 7,64 (1 H, t), 1,34 (12 H, s).

[00284] Etapa 4: Preparación de 3-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenol (**33D**):



(**33D**)

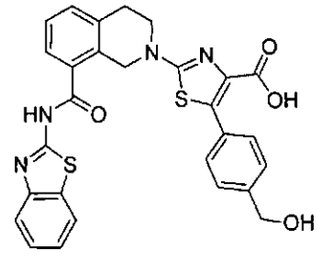
[00285] El compuesto del título **33D** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 21 reemplazando el compuesto **21C** con el compuesto **33C**: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 9,86 (1 H, s), 9,46 (1 H, s), 9,16 (1 H, s), 8,64 (1 H, s), 7,72 (1 H, t), 7,67 - 7,70 (1 H, m), 7,38 (1 H, t), 6,80 (1 H, dd).

[00286] Etapa 5: Preparación del compuesto del título **33**:

[00287] El compuesto del título **33** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 21 reemplazando el compuesto **21D** con el compuesto **33D**: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 12,89 (1 H, s), 12,53 (1 H, s), 9,46 (1 H, s), 9,15 (1 H, s), 8,64 (1 H, s), 8,02 (1 H, d), 7,76 - 7,84 (3 H, m), 7,66 (1 H, d), 7,33 - 7,49 (5 H, m), 6,93 - 6,97 (1 H, m), 4,82 (2 H, s), 4,09 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,18 - 3,26 (2 H, m), 3,02 (2 H, t), 2,01 - 2,13 (2 H, m); LCMS (APCI): m/z 687 (M+H).

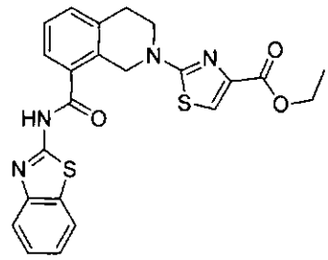
Ejemplo 34

[00288] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(4-(hidroximetil)fenil)tiazol-4-carboxílico (**34**):



(**34**)

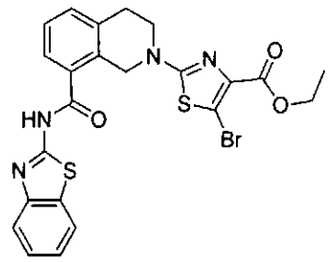
[00289] Etapa 1: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (**34A**):



(**34A**)

[00290] El compuesto **34A** se preparó de una manera similar a la síntesis de la etapa 3 del Ejemplo 1 sustituyendo 2-clorotiazol-4-carboxilato de metilo con 2-clorotiazol-4-carboxilato de etilo: MS (ESI(+)): 465 (M+H).

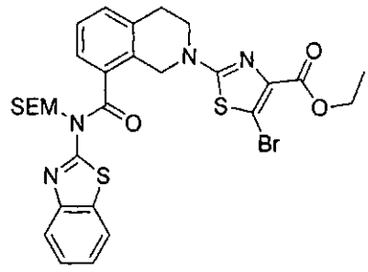
[00291] Etapa 2: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-bromotiazol-4-carboxilato de etilo (**34B**):



(**34B**)

[00292] Al compuesto **34A** en acetonitrilo se añadió 1,05 eq de NBS. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 3:2 hexanos/EtOAc para proporcionar el producto deseado: MS (ESI(+)): 544 (M+H).

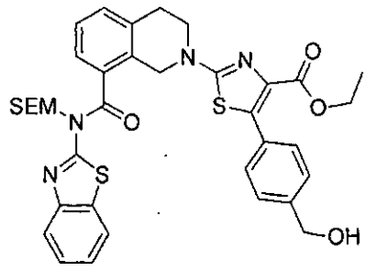
[00293] Etapa 3: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-bromotiazol-4-carboxilato de etilo (**34C**):



(**34C**)

[00294] A una mezcla del compuesto **34B** (0,815 g, 1,5 mmol) y SEMCl (0,318 mL, 1,8 mmol) en THF (6 mL) se añadió TEA (0,65 mL, 4,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 3:1/hexanos: EtOAc para proporcionar 0,95 g del producto deseado en forma de una mezcla de dos isómeros inseparables: MS (ESI(+)): m/z 657 (M+H).

[00295] Etapa 4: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(4-(hidroximetil)fenil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**34D**):



(**34D**)

[00296] Una mezcla del compuesto **34C** (0,135 g, 0,2 mmol), ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (0,033 g, 0,22 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,012 g, 0,01 mmol) y CsF (0,091 g, 0,6 mmol) en te DME (2 mL) y MeOH (1 mL) se calentaron en condiciones de microondas (110 °C, 20 minutos). La mezcla de reacción se concentró y se dividió en agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con más EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 1:1/hexanos: EtOAc para proporcionar 0,085 g del producto deseado **34D**, que también era una mezcla de dos regioisómeros. MS (ESI(+)): m/z 701 (M+H).

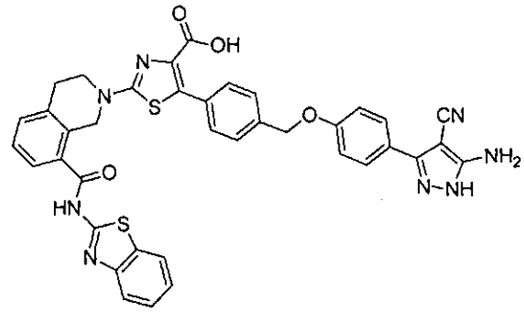
[00297] Etapa 5: Preparación del compuesto del título **34**:

[00298] Al compuesto **34D** (0,14 g) en 1,4-dioxano (2 mL) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (2 mL) y MeOH (0,5 mL). La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se añadió LiOH 1,0 N (2

mL) en 1,4-dioxano (2 mL). La solución se agitó a 60 °C durante 1 hora, se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep para proporcionar el producto deseado **34**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,02 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,29-7,49 (m, 8H), 4,90 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,78 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 5,98 Hz, 2H); MS (ESI(+)): m/z 543 (M+H).

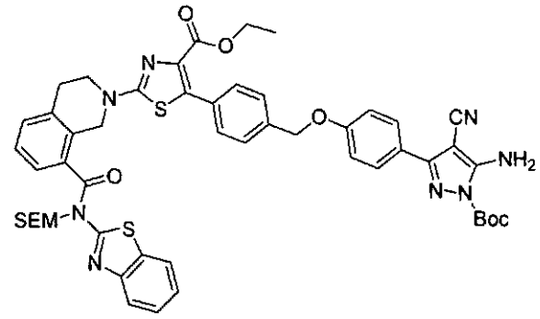
Ejemplo 35

[00299] Síntesis de ácido 5-(4-((4-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)fenil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**35**):



(35)

[00300] Etapa 1: Preparación de 5-(4-((4-(5-amino-1-(ter-butoxicarbonil)-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)fenil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (**35A**):



(35A)

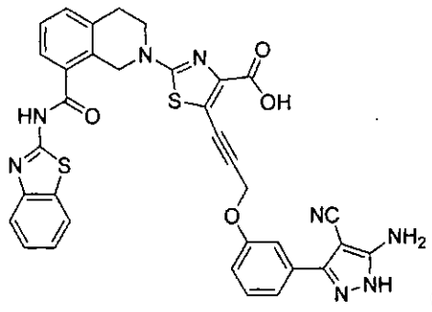
[00301] Una mezcla del compuesto **34D** (0,14 g, 0,2 mmol), PPh_3 (0,079 g, 0,3 mmol) y el compuesto **31F** (0,066 g, 0,022 mmol) se disolvió en THF (3 mL). La solución se enfrió hasta 0 °C. A esta solución se añadió DBAD. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 2:1/hexanos: EtOAc para obtener 0,13 g del compuesto del título en forma de una mezcla de dos isómeros inseparables. MS (ESI(+)): m/z 982 ($M+NH_4-H_2O$).

[00302] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **35**:

[00303] El compuesto del título **35** se preparó de una manera similar a la síntesis del ejemplo **34** sustituyendo el compuesto **34D** con el compuesto **35A**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,02 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,68-7,74 (m, 3H), 7,37-7,49 (m, 9H), 7,12 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 4,90 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,79 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 5,83 Hz, 2H). MS (ESI(+)): m/z 725 (M+H).

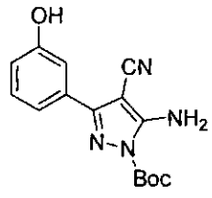
Ejemplo 36

[00304] Síntesis de ácido 5-(3-(3-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)prop-1-inil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**36**):



(**36**)

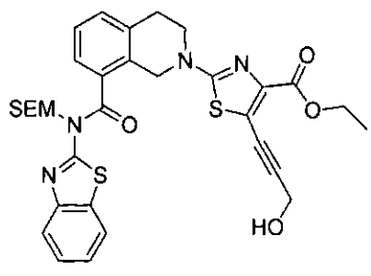
[00305] Etapa 1: Preparación de 5-amino-4-ciano-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de ter-butilo (**36A**):



(**36A**)

[00306] El compuesto **36A** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **31F** sustituyendo el ácido 4-(benciloxi)benzoico con ácido 3-(benciloxi)benzoico: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,70 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,25-7,32 (m, 3H), 6,86-6,89 (m, 1H), 1,60 (s, 9H). MS (ESI(+)): m/z 322 (M+Na).

[00307] Etapa 2: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxiprop-1-inil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**36B**):

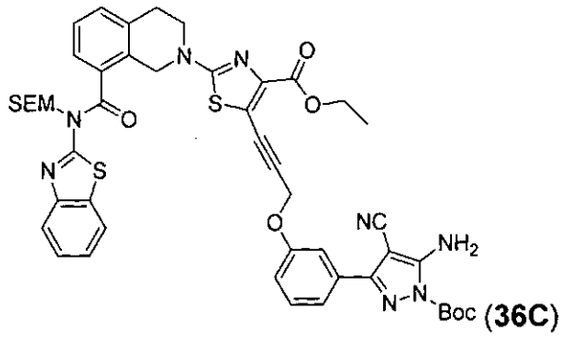


(**36B**)

[00308] Una mezcla del compuesto **34C** (0,38 g, 0,564 mmol), prop-2-in-1-ol

(0,047 g, 0,846 mmol), CuI (0,011 g, 0,056 mmol), Et_3N (1,57 mL, 11 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,02 g, 0,028 mmol) en DMF (2 mL) se calentó a 90 °C durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2. El sólido se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 3:2/hexanos: EtOAc para proporcionar 0,19 g del producto deseado **36B** en forma de una mezcla de dos isómeros inseparables: MS (ESI(+)): m/z 649 (M+H).

[00309] Etapa 3: Preparación de 5-(3-(3-(5-amino-1-(ter-butoxicarbonil)-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)prop-1-inil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (**36C**):



(**36C**)

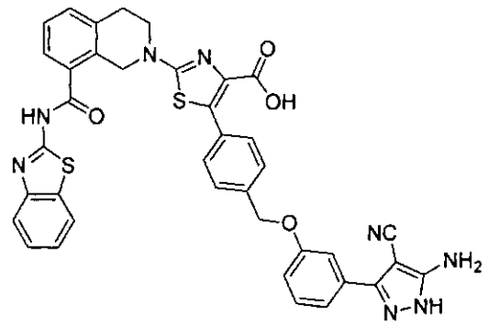
[00310] El compuesto **36C** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **35A** sustituyendo el compuesto **34D** y el compuesto **31F** con el compuesto **36B** y el compuesto **36A**, respectivamente en forma de una mezcla de dos isómeros inseparables: MS (ESI(+)): m/z 932 (M+H).

[00311] Etapa 4: Preparación del compuesto del título **36**:

[00312] El compuesto del título **36** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **34** sustituyendo el compuesto **34D** con el compuesto **36C** **en la etapa 5 del Ejemplo** 34: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,03 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,66-7,68 (m, 1H), 7,35-7,48 (m, 8H), 5,08 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,70-3,73 (m, 2H), 3,46-3,49 (m, 2H), 3,05-3,07 (m, 2H). MS (ESI(+)): m/z 670 (M-H).

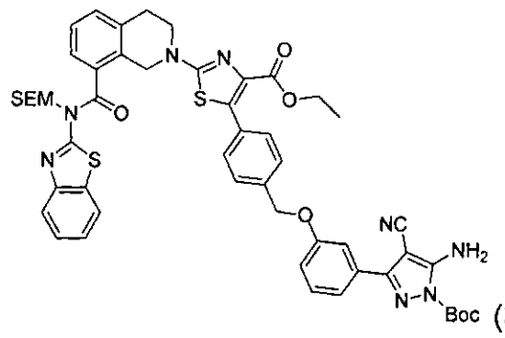
Ejemplo 37

[00313] Síntesis de ácido 5-(4-((3-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)fenil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**37**):



(**37**)

[00314] Etapa 1: Preparación de 5-(4-((3-(5-amino-1-(ter-butoxicarbonil)-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)fenil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (**37A**):



(**37A**)

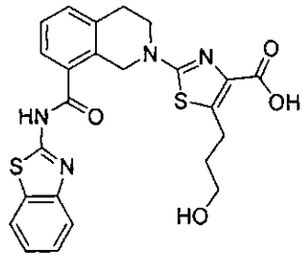
[00315] El compuesto del título **37A** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **35A** sustituyendo el compuesto **31F** con el compuesto **36A** en forma de una mezcla de dos isómeros inseparables: MS (ESI(+)): m/z 984 (M+H).

[00316] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **37**:

[00317] El compuesto del título **37** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **34** sustituyendo el compuesto **34D** con el compuesto **37A**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,02 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,33-7,49 (m, 11H), 7,05-7,08 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,78 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 5,83 Hz, 2H). MS (ESI(+)): m/z 725 (M+H).

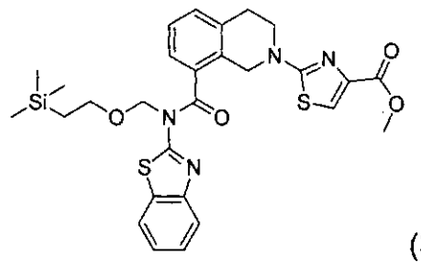
Ejemplo 38

[00318] Síntesis de ácido 2-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxipropil)tiazol-4-carboxílico (**38**):



(**38**)

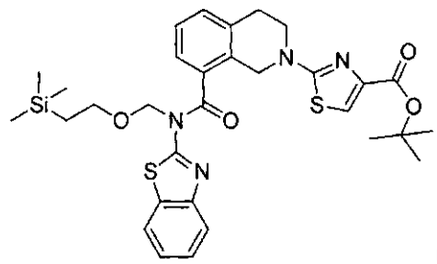
[00319] Etapa 1: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de metilo (**38A**):



(**38A**)

[00320] A una solución de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de metilo (14 g, 31,1 mmol) en THF (150 mL) se añadió TEA (6,3 g, 62,1 mmol) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (7,77 g, 46,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (400 mL) y se lavó con HCl al 3%, agua y salmuera. La evaporación del solvente dio 18,2 g de producto. LC/MS (APCI): m/z 580,9 (M+H).

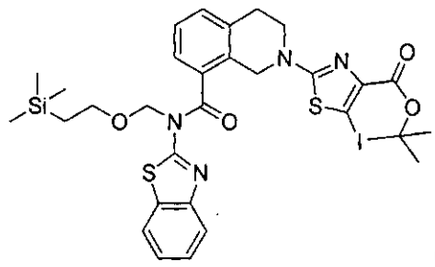
[00321] Etapa 2: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de ter-butilo (**38B**):



(**38B**)

[00322] A una solución agitada de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de metilo (**38A**) (14 g, 24,1 mmol) en acetato de t-butilo (200 mL) se añadió 2 mL de t-BuOK en THF (2M) al vacío. Se añadieron 3x2 mL de t-BuOK a la solución agitada al vacío para completar la reacción. La mezcla luego se acidificó hasta neutralidad y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 5% de EtOAc en hexanos para proporcionar 3,5 g del producto deseado **38B**: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,29 (1H, m), 7,71 (1H, d), 7,62 (2H, m), 7,49 (2H, t), 7,34 (3H, m), 6,02 (2H, s), 5,20 (2H, s), 4,02 (2H, m), 3,71 (3H, m), 3,08 (2H, m), 1,59 (9H, t), 0,97 (2H, m), -0,09 (9H, m). MS (ESI(+)): m/z 623,0 (M+H).

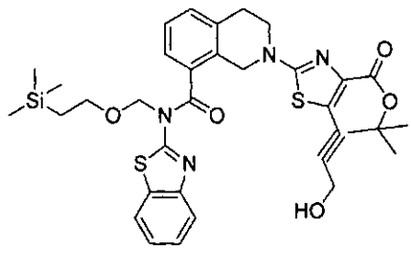
[00323] Etapa 3: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-yodotiazol-4-carboxilato de ter-butilo (**38C**):



(**38C**)

[00324] A una solución de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de ter-butilo (**38B**) (2,2 g, 3,53 mmol) en DCM (30 mL) se añadió NIS (0,795 g, 3,53 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla luego se diluyó con EtOAc (300 mL) y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 5% de EtOAc en hexanos para proporcionar 2,6 g del producto deseado. LC/MS (APCI): m/z 749,2 (M+H).

[00325] Etapa 4: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxiprop-1-inil)tiazol-4-carboxilato de ter-butilo (**38D**):

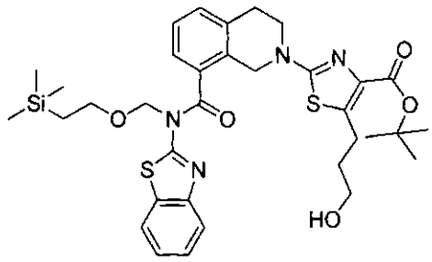


(**38D**)

[00326] A una solución de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-yodotiazol-4-carboxilato de ter-butilo (**38C**) (2,5 g, 3,34 mmol) y prop-2-in-1-ol (562 mg, 10 mmol) en THF (20 mL) se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (193 mg, 0,167 mmol), CuI (64 mg,0,334 mmol), DIEA (863 mg, 6,7 mmol). La mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla luego se diluyó con DCM (400 mL) y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El material crudo purificado por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 5% de MeOH en DCM para proporcionar 2,0 g (88%) del producto deseado: ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,31 (1H, m), 7,72 (1H, d), 7,59 (1H, m), 7,49 (1H, d), 7,34 (3H, m), 6,01 (2H, s), 5,18 (2H, s), 4,53 (2H, d),

4,00 (2H, t), 3,74 (2H, t), 3,07 (2H, t), 1,61 (9H, s), 0,98 (2H, t), 0,01 (9H, m). MS (ESI(+)): m/z 677 (M+H).

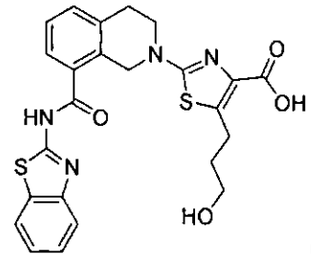
[00327] Etapa 5: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxipropil)tiazol-4-carboxilato de ter-butilo (**38E**):



(**38E**)

[00328] A una solución de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxiprop-1-inil)tiazol-4-carboxilato de metilo (**38D**) (2,0 g, 3,96 mmol) en EtOAc (20 mL) se añadió PtO_2 (240 mg, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno (balón) durante la noche. La mezcla luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado **38E**: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,30 (1H, m), 7,71 (1H, d), 7,59 (1H, m), 7,49 (1H, m), 7,35 (3H, m), 6,00 (2H, s), 5,14 (2H, s), 3,95 (2H, m), 3,75 (2H, t), 3,63 (2H, m), 3,17 (2H, t), 3,07 (2H, t), 2,40 (1H, t), 1,89 (2H, m), 1,58 (9H, d), 0,98 (2H, t), 0,01 (9H, m). MS (ESI(+)): m/z 681 (M+H).

[00329] Etapa 6: Preparación del compuesto del título **38**:



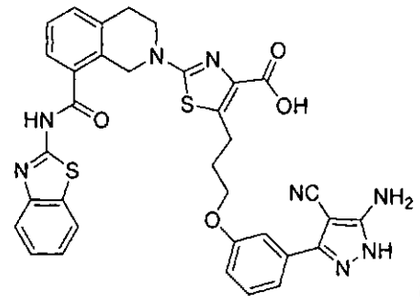
(**38**)

[00330] A una solución de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxipropil)tiazol-4-carboxilato de ter-butilo (**38E**) (68 mg, 0,1 mmol) en DCM (2 mL) se añadió 2 mL de HCl 2 N en éter. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. MeOH (0,5 mL) se añadió a la mezcla para disolver el sólido. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de una sal de HCl: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 8,03 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,41 (5H, m), 4,83 (2H, s), 3,73 (4H, t), 3,50

(2H, t), 3,41 (2H, t), 3,04 (4H, t), 1,69 (2H, m). MS (ESI(+)): m/z 495 (M+H).

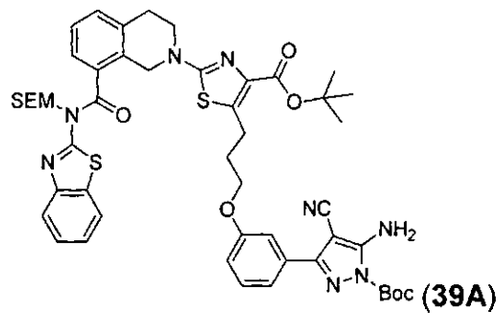
Ejemplo 39

[00331] Síntesis de ácido 5-(3-(3-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**39**):



(**39**)

[00332] Etapa 1: Preparación de 5-(3-(3-(5-amino-1-(ter-butoxicarbonil)-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de ter-butilo (**39A**):



(**39A**)

[00333] El compuesto del título **39A** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **35A** sustituyendo el compuesto **34D** y el compuesto **31F** con el compuesto **38E** y el compuesto **36A**, respectivamente en forma de una mezcla de dos isómeros inseparables: MS (ESI(+)): 934 (M+H).

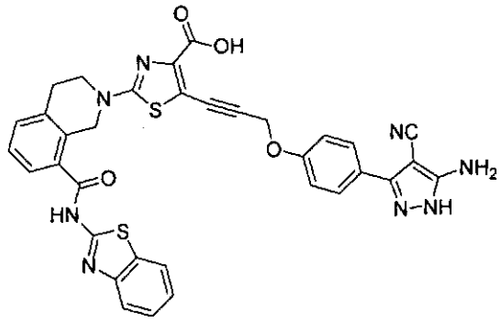
[00334] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **39**:

[00335] El compuesto del título **39** se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 34 sustituyendo el compuesto **34D** con el compuesto **39A**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,03 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,65-7,67 (m, 2H), 7,32-7,49 (m, 6H), 6,94-6,96 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,01 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,70-3,73 (m, 4H), 3,19 (t, J = 7,52 Hz, 2H), 3,01-3,03 (m, 2H), 2,01-2,05 (m, 2H). MS (ESI(+)): m/z 677 (M+H).

Ejemplo 40

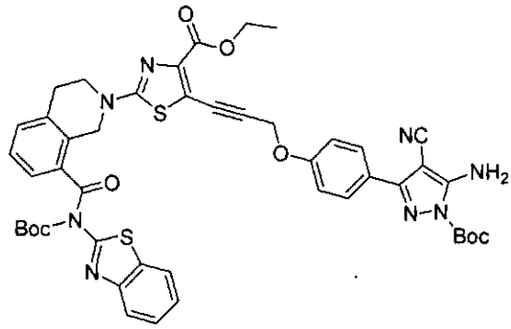
[00336] Síntesis de ácido 5-(3-(4-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)prop-1-inil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-

il)tiazol-4-carboxílico (**40**):



(**40**)

Etapa 1: Preparación de 5-(3-(4-(5-amino-1-(ter-butoxicarbonil)-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)prop-1-inil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il(ter-butoxicarbonil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (**40A**):



(**40A**)

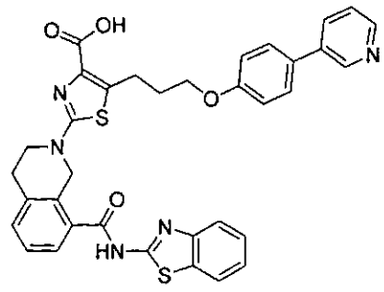
[00337] El compuesto **40A** se preparó de una manera similar a la síntesis descrita en la etapa 1 de Ejemplo 35 sustituyendo el compuesto **34D** con el compuesto **36B** en forma de una mezcla de dos isómeros inseparables: MS (ESI(+)): m/z 932 (M+H).

[00338] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **40**:

[00339] El compuesto del título **40** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **34** sustituyendo el compuesto **34D** con el compuesto **40A**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,03 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,60-7,80 (m, 5H), 7,34-7,50 (m, 6H), 7,32-7,49 (m, 6H), 7,12 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,73-3,75 (m, 2H), 3,05-3,07 (m, 2H). MS (ESI(+)): m/z 673 (M+H).

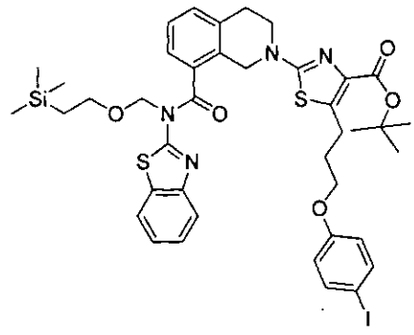
Ejemplo 41

[00340] Síntesis de ácido 2-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(piridin-3-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**41**):



(**41**)

[00341] Etapa 1: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-yodofenoxi)propil)tiazol-4-carboxilato de ter-butilo (**41A**):



(**41A**)

[00342] A una solución de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxipropil)tiazol-4-carboxilato de ter-butilo (92 mg, 0,135 mmol), trifenilfosfina (35,4 mg, 0,135 mmol) y 4-yodofenol (29,7 mg, 0,135 mmol) en THF (2 mL) se añadió DBAD (32 mg, 0,135 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La LC/MS mostró el producto esperado como un pico individual. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 3% de EtOAc en hexanos para proporcionar 110 mg (92%) del producto deseado: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,30 (1H, m), 7,72 (1H, d), 7,54 (4H, m), 7,34 (3H, m), 6,67 (2H, d), 6,00 (2H, s), 5,14 (2H, s), 3,96 (4H, m), 3,75 (2H, t), 3,22 (2H, t), 3,06 (2H, t), 2,13 (2H, m), 1,59 (9H, s), 0,97 (2H, t), 0,01 (9H, m). MS (ESI(+)): m/z 833 (M+H).

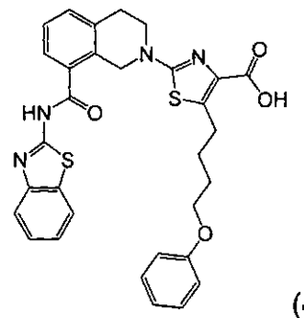
[00343] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **41**:

[00344] A una mezcla de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-yodofenoxi)propil) tiazol-4-carboxilato de ter-butilo (20 mg, 0,023 mmol) y ácido piridin-3-borónico (**41A**) (2,83 mg, 0,23 mmol) en DME/MeOH (2:1, 3mL) se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (1,37 mg, 0,115 umol) y CsF (12 mg, 0,069 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 30 minutos bajo calentamiento en microondas (Smith Synthesizer).

La mezcla se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 5% de EtOAc en hexanos para proporcionar 17 mg (90%) de producto, que inmediatamente se desprotegió usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 38 para obtener el compuesto del título **41**: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 9,15 (1H, s), 8,77 (1H, d), 8,71 (1H, d), 8,02 (1H, d), 7,98 (1H, m), 7,80 (2H, d), 7,67 (1H, d), 7,41 (5H, m), 7,10 (2H, d), 4,84 (2H, m), 4,07 (2H, m), 3,73 (2H, m), 3,21 (4H, m), 3,04 (2H, t), 2,06 (2H, m). MS (ESI(+)): m/z 648 (M+H).

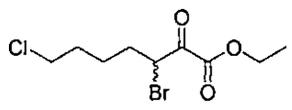
Ejemplo 42

[00345] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(4-fenoxibutil)tiazol-4-carboxílico (**42A**):



(**42**)

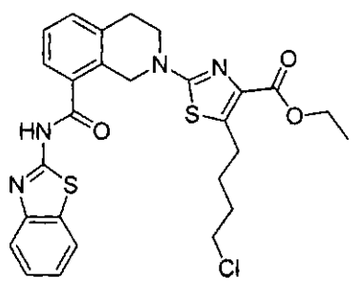
[00346] Etapa 1: Preparación de 3-bromo-7-cloro-2-oxoheptanoato de etilo (**42A**):



(**42A**)

[00347] El compuesto del título **42A** se preparó sustituyendo 7-cloro-2-oxoheptanoato de etilo por 6-cloro-2-oxohexanoato de etilo en la etapa 1 de Ejemplo 2: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5,18 (1 H, dd), 4,29 (2 H, q), 3,66 (2 H, t), 2,03 (1 H, m), 1,90 (1 H, m), 1,78 (2 H, m), 1,63 (1 H, m), 1,48 (1 H, m), 1,29 (3 H, t).

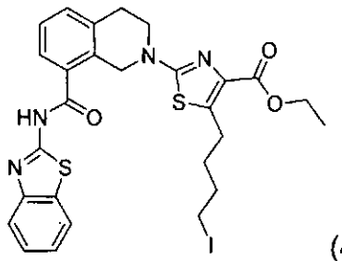
[00348] Etapa 2: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(4-clorobutil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**42B**):



(**42B**)

[00349] El compuesto del título **42B** se preparó sustituyendo el compuesto **42A** por el compuesto **2A** en la etapa 2 de Ejemplo 2: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,88 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,66 (1 H, d), 7,42 (4 H, m), 4,82 (2 H, s), 4,19 (2 H, q), 3,72 (2 H, t), 3,63 (2 H, t), 3,03 (4 H, m), 1,70 (4 H, m), 1,20 (3 H, t).

[00350] Etapa 3: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(4-yodobutil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**42C**):



(**42C**)

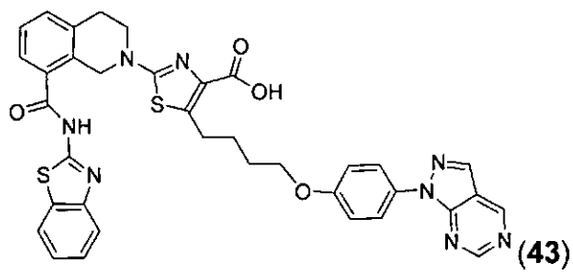
[00351] El compuesto del título **42C** se preparó sustituyendo el compuesto **42B** por el compuesto **2B** en la etapa 3 del Ejemplo 2: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,89 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,66 (1 H, d), 7,41 (4 H, m), 4,82 (2 H, s), 4,19 (2 H, q), 3,72 (2 H, t), 3,27 (2 H, t), 3,03 (4 H, m), 1,77 (2 H, m), 1,63 (2 H, m), 1,20 (3 H, t).

[00352] Etapa 4: Preparación del compuesto del título **42**:

[00353] El compuesto del título **42** se preparó sustituyendo el compuesto **42C** por el compuesto **2C** en la etapa 4 del Ejemplo 2: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,86 (1 H, s), 8,02 (1 H, d), 7,78 (1 H, d), 7,66 (1 H, d), 7,46 (2 H, m), 7,36 (2 H, m), 7,23 (2 H, t), 6,88 (3 H, m), 4,81 (2 H, s), 3,94 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,09 (2 H, m), 3,02 (2 H, t), 1,70 (4 H, m). MS (ESI(+)): m/z 585 (M+H).

Ejemplo 43

[00354] Síntesis de ácido 5-(4-(4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)butil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**43**):



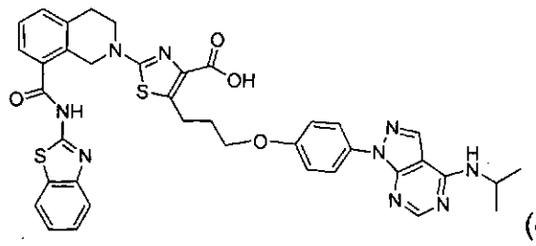
(**43**)

[00355] El compuesto del título **43** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 21 reemplazando el compuesto **2C** con el compuesto **42C**: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,87 (1 H, s), 9,45 (1 H,

s), 9,10 (1 H, s), 8,61 (1 H, s), 7,92 - 8,10 (3 H, m), 7,78 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,42 - 7,48 (2 H, m), 7,31 - 7,41 (2 H, m), 7,07 - 7,16 (2 H, m), 4,83 (2 H, s), 4,05 (2 H, t), 3,73 (2 H, t), 3,12 (2 H, t), 3,03 (2 H, t), 1,68 - 1,83 (4 H, m). LCMS (APCI) 703 (M+H).

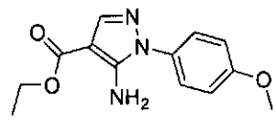
Ejemplo 44

[00356] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-(isopropilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**44**):



(**44**)

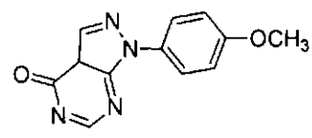
[00357] Etapa 1: Preparación de 5-amino-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (**44A**)



(**44A**)

[00358] Una mezcla de 2-ciano-3-etoxiacrilato de (Z)-etilo (9,64 g, 57,0 mmol), clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (9,95 g, 57,0 mmol) y Na_2CO_3 (6,04 g, 57,0 mmol) en EtOH (480 mL) se calentó a reflujo durante 5 h y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El material insoluble se filtró, el filtrado se concentró, y el sólido se precipitó. El precipitado se recogió y se lavó con MeOH y se lavó con agua extensivamente. El sólido pálido se secó para proporcionar el producto deseado: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 7,65 (1 H, s), 7,42 (2 H, d), 7,07 (2 H, d), 6,15 (2 H, s), 4,14 - 4,26 (2 H, m), 3,81 (3 H, s), 1,27 (3 H, t).

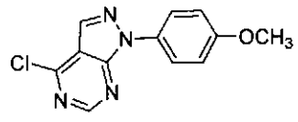
[00359] Etapa 2: Preparación de 1-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(3aH)-ona (**44B**):



(**44B**)

[00360] Una mezcla del compuesto **44A** (7 g, 26,8 mmol) y formamida (64,1 mL, 1607 mmol) se calentó a 180 °C durante la noche y se enfrió. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto deseado: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 12,35 (1 H, s), 8,28 (1 H, s), 8,15 (1 H, s), 7,85 - 7,93 (2 H, m), 7,09 - 7,14 (2 H, m), 3,82 (3 H, s).

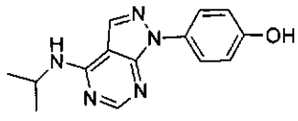
[00361] Etapa 3: Preparación de 4-cloro-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (**44C**):



(**44C**)

[00362] Una mezcla del compuesto **44B** (2 g, 8,26 mmol) y tricloruro de fosforilo (11,51 mL, 124 mmol) se calentó a 100 °C durante 2 h, y se enfrió. La mezcla de reacción se vertió lentamente en hielo. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto deseado. MS (APCI): m/z 261 (M+H).

[00363] Etapa 4: Preparación de 4-(4-(isopropilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenol (**44D**):



(**44D**)

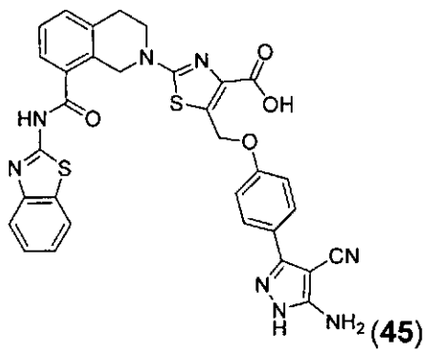
[00364] A una mezcla del compuesto **44C** (388 mg, 1,48 mmol) y propan-2-amina (0,14 mL, 1,63 mmol) en THF (10 mL) se añadió TEA (0,456 mL, 3,27 mmol). La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante la noche y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró a presión reducida y se secó. Al material crudo se añadió yodotrimetilsilano (1,0 mL, 7,06 mmol) en tetrametilensulfona (5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La reacción se vertió lentamente en agua helada (5 mL). El precipitado se recogió, se lavó con agua y se purificó por HPLC en fase inversa (fase móvil: 0% - 50% de acetonitrilo en solución acuosa al 0,1% de TFA durante 40 minutos) para proporcionar el compuesto del título: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 9,68 (1 H, s, br), 8,55 (1 H, s, br), 8,39 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 7,82 (2 H, d), 6,88 - 6,94 (2 H, m), 4,34 - 4,46 (1 H, m), 1,28 (6 H, d)

[00365] Etapa 5: Preparación del compuesto del título **44**:

[00366] El compuesto del título **44** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 21 reemplazando el compuesto **21D** con el compuesto **44D**: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,87 (1 H, s), 8,45 (1 H, s), 8,39 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 8,01 (1 H, d), 7,98 (2 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,65 - 7,73 (2 H, m), 7,43 - 7,49 (2 H, m), 7,32 - 7,41 (2 H, m), 7,07 (2 H, d), 4,84 (2 H, s), 4,09 - 4,20 (1 H, m), 4,04 (2 H, t), 3,73 (2 H, t), 3,20 (2 H, t), 3,03 (2 H, t), 2,00 - 2,08 (2 H, m), 1,28 (3 H, s), 1,27 (3 H, s). LCMS (APCI): m/z 746 (M+H).

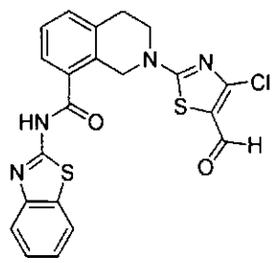
Ejemplo 45

[00367] Síntesis de ácido 5-((4-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**45**):



(**45**)

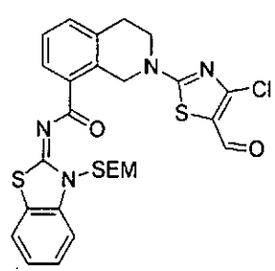
[00368] Etapa 1: Preparación de N-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-(4-cloro-5-formiltiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida (**45A**):



(**45A**)

[00369] Una mezcla del compuesto **1B** (3,82 g, 10 mmol), 2,4-diclorotiazol-5-carbaldehído (1,82 g, 10 mmol) y Cs_2CO_3 (9,77 g, 30 mmol) en DMA (30 mL) se calentó a 60 °C durante 8 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se vertió en agua (500 mL). El sólido se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío durante la noche (60 °C) para proporcionar 4,2 g del producto deseado (**45A**): ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,66 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,58 Hz, 1H), 7,40-7,49 (m, 3 H), 7,33-7,36 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,82 (t, J = 5,92 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 6,16 Hz, 2H). MS (ESI(+)): m/z 455 (M+H).

[00370] Etapa 2: Preparación de (E)-2-(4-cloro-5-formiltiazol-2-il)-N-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-iliden)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida (**45B**):

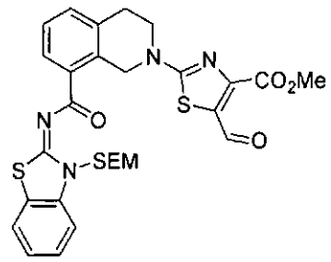


(**45B**)

[00371] El compuesto **45B** se preparó de una manera similar a la síntesis del

compuesto **34C** sustituyendo el compuesto **34B** con el compuesto **45A** en la etapa 3 del Ejemplo 34. El compuesto **45B** se aisló en forma de un sólido blanco por trituración de la mezcla de dos isómeros con 1:4 hexanos:EtOAc. El otro isómero se aisló del licor madre: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,71 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,58 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,53-7,56 (m, 1H), 7,36-7,46 (m, 3H), 6,01 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,85 (t, J = 5,92 Hz, 2H), 3,72-3,75 (m, 2H), 3,11 (t, J = 6,04 Hz, 2H). MS (ESI(+)): m/z 585 (M+H).

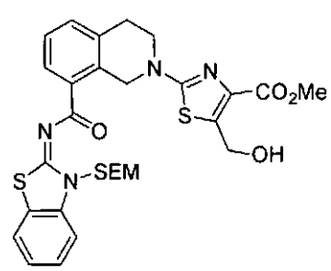
[00372] Etapa 3: 5-formil-2-(8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de (E)-metilo (**45C**):



(**45C**)

[00373] El compuesto **45B** (4,6 g, 7,86 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió a Pd-dppf (0,288 g, 0,393 mmol) y NEt_3 (2,191 mL, 15,72 mmol) en una botella a presión de 250 mL SS. La mezcla se presurizó con CO (60 psi) y se agitó a 100 °C durante 7 h. El sólido se filtró, y luego el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 3:1/hexanos: EtOAc para proporcionar 4,45 g del producto deseado **45C**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 10,16 (s, 1H), 8,27 (d, J = 6,74 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,14 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,33 Hz, 1H), 7,53-7,56 (m, 1H), 7,37-7,42 (m, 3H), 6,01 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,85-3,88 (m, 5H), 3,66-3,71 (m, 2H), 3,09 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 0,85-0,91 (m, 2H), -0,19 (s, 9H). MS (ESI(+)): m/z 609 (M+H).

[00374] Etapa 4: Preparación de 5-(hidroximetil)-2-(8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de (E)-metilo (**45D**):

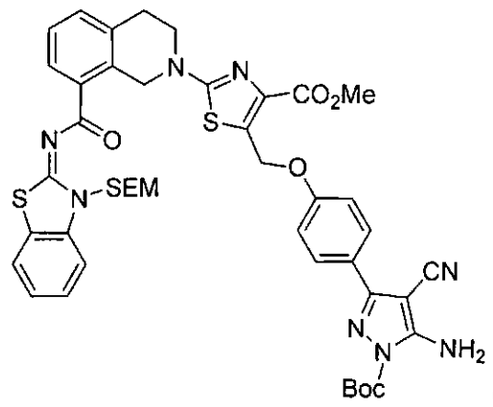


(**45D**)

[00375] Al compuesto **45C** (2,08 g, 3,42 mmol) en MeOH (50 mL) y THF (20 mL) se añadió $NaBH_4$ (0,259 g, 6,83 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70

ºC durante 2 horas. El solvente se eliminó, y el residuo se dividió en EtOAc y agua. La capa orgánica se aisló, y la capa acuosa se extrajo con más EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 1:1/hexanos: EtOAc para proporcionar 1,86 g del producto deseado: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,24-8,26 (m, 1H), 7,94 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,34-7,42 (m, 3H), 6,00 (s, 2H), 5,77 (t, J = 5,52 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,83 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 3,67-3,75 (m, 7H), 3,03 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 0,87-0,91 (m, 2H), -0,18 (s, 9H). MS (ESI(+)): m/z 611 (M+H).

[00376] Etapa 5: Preparación de 5-((4-(5-amino-1-(ter-butoxicarbonil)-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-2-(8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de (E)-metilo (**45E**):



(**45E**)

[00377] El compuesto **45E** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **35A** sustituyendo el compuesto **34D** con el compuesto **45D** en la etapa 1 de Ejemplo 35: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,24 (dd, J = 7,52, 1,38 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,34-7,43 (m, 3H), 7,10-7,14 (m, 2H), 6,00 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,66-3,70 (m, 2H), 3,04 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 0,85-0,89 (m, 2H), -0,20 (s, 9H). MS (ESI(+)): m/z 892 (M+NH_4-H_2O).

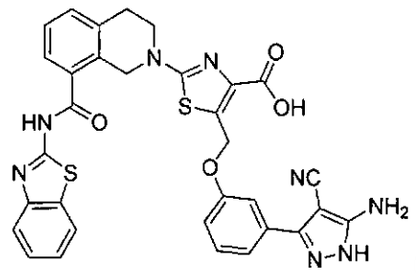
[00378] Etapa 6: Preparación del compuesto del título **45**:

[00379] El compuesto del título **45** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **34** sustituyendo el compuesto **34D** con el compuesto **45E**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,02 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,59-7,71 (m, 3H), 7,33-7,48 (m, 4H), 7,05 (d, J = 7,59 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,77-4,86 (m, 4H), 3,74 (t, J = 5,68 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 5,83 Hz,

2H). MS (ESI(+)): m/z 647 (M-H).

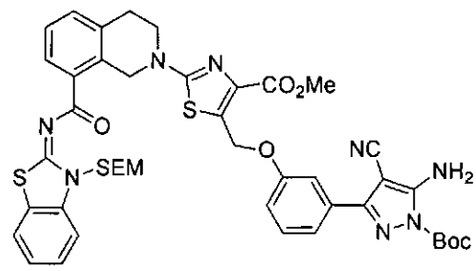
Ejemplo 46

[00380] Síntesis de ácido 5-[3-(5-Amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)-fenoximetil]-2-[8-(benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-tiazol-4-carboxílico (**46**):



(**46**)

[00381] Etapa 1: Preparación de 5-((3-(5-amino-1-(ter-butoxicarbonil)-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-2-(8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de (E)-metilo (**46A**):



(**46A**)

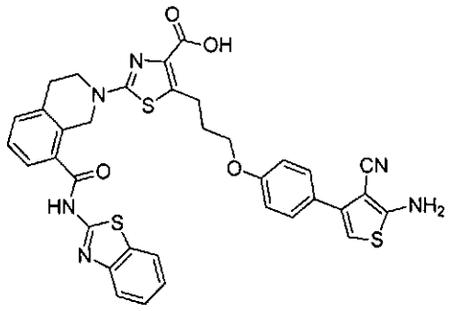
[00382] El compuesto del título (**46A**) se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **35A** sustituyendo el compuesto **34D** y el compuesto **31F** con el compuesto **45D** y el compuesto **36A**, respectivamente, en la etapa 1 de Ejemplo 35: LCMS (ESI(+)): m/z 892 ($M+NH_4-H_2O$).

[00383] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **46**:

[00384] El compuesto del título **46** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **34** sustituyendo el compuesto **34D** con el compuesto **46A** en la etapa 5 del Ejemplo 34: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,83 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,27-7,42 (m, 7H), 6,95 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,72-4,81 (m, 4H), 3,74 (t, J = 5,68 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 5,65 Hz, 2H). MS (ESI(+)): m/z 649 (M+H).

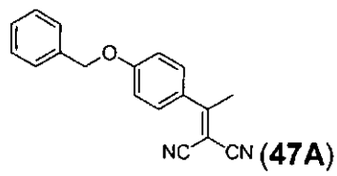
Ejemplo 47

[00385] Síntesis de ácido 5-{3-[4-(5-Amino-4-ciano-tiofen-3-il)-fenoxi]-propil}-2-[8-(benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-tiazol-4-carboxílico (**47**):



(**47**)

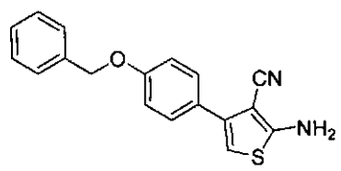
[00386] Etapa 1: Preparación 2-(1-(4-(benciloxi)fenil)etiliden)malononitrilo (**47A**):



(**47A**)

[00387] Hexametildisilazano (2,50 mL, 1,937 g, 12,0 mmol) se añadió a 1-(4-(benciloxi)fenil)etanona (2,263 g, 10 mmol) en ácido acético (6 mL) a una velocidad para mantener la temperatura interna a menos de 74 °C. Una vez terminada la adición, el malononitrilo (1,32 g, 20 mmol) en ácido acético (6 mL) se añadió a la solución. La reacción se calentó a 90 °C durante 12 horas. Después de enfriar, la reacción se vertió en hielo/agua, se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo. El sólido se trituró con 1:9 EtOAc/hexanos para proporcionar 2,74 g del producto deseado. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,72-7,75 (m, 2H), 7,35-7,49 (m, 5H), 7,18-7,21 (d, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,61 (s, 3H). MS (ESI(+)): m/z 291 ($M+NH_4$).

[00388] Etapa 2: Preparación de 2-amino-4-(4-(benciloxi)fenil)tiofen-3-carbonitrilo (**47B**):

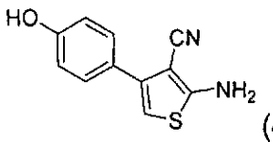


(**47B**)

[00389] A una mezcla del compuesto **47A** (2,74 g, 9,99 mmol) y azufre (0,374 g, 11,99 mmol) en THF (20 mL) se añadió bicarbonato de sodio (0,839 g, 9,99 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió en EtOAc y agua. La capa orgánica se aisló, y la capa acuosa se extrajo con más EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 3:1/hexanos: EtOAc para proporcionar 2,42 g del producto

deseado: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,33-7,48 (m, 7H), 7,19 (s, 2H), 7,07 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,14 (s, 2H). MS (ESI(+)): m/z 307 (M+H).

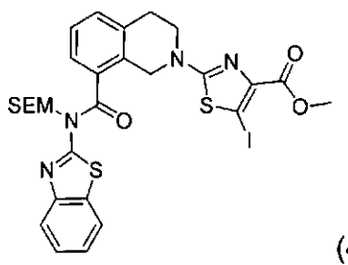
[00390] Etapa 3: Preparación de 2-amino-4-(4-hidroxifenil)tiofen-3-carbonitrilo (**47C**):



(**47C**)

[00391] Al compuesto **47B** (1,1 g, 3,59 mmol) en DCM (80 mL) se añadió 1,0 M BBr_3 (36 mL, 36 mmol) en DCM a temperatura ambiente. Un precipitado se formó después de la adición y desapareció gradualmente después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se dividió en agua y EtOAc. La capa orgánica se aisló. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 3:2/hexanos : EtOAc para proporcionar 0,65 g del producto deseado **47C**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,58 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 7,15 (s, 2H), 6,80 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 6,34 (s, 1H); MS (ESI(+)): m/z 217 (M+H).

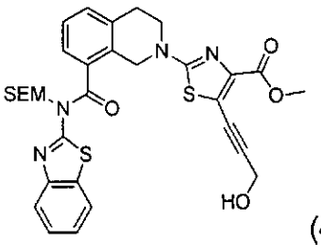
[00392] Etapa 4: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-yodotiazol-4-carboxilato de metilo (**47D**):



(**47D**)

[00393] El compuesto **47D** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **34C** sustituyendo el compuesto **34B** con el compuesto **8C** en la etapa 3 del Ejemplo 34: APCI (+)/LC/MS: 707 (M+H).

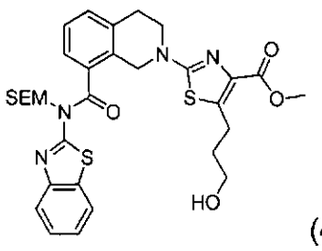
[00394] Etapa 5: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxiprop-1-inil)tiazol-4-carboxilato de metilo (**47E**):



(**47E**)

[00395] El compuesto **47E** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **36B** sustituyendo el compuesto **34C** con el compuesto **47D** en la etapa 2 de Ejemplo 34: LCMS (APCI): m/z 635 (M+H).

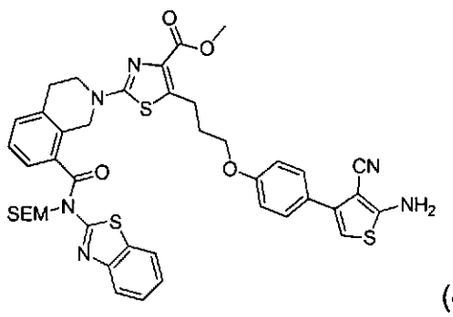
[00396] Etapa 6: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxipropil)tiazol-4-carboxilato de metilo (**47F**):



(**47F**)

[00397] El compuesto del título (**47F**) se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **8E** sustituyendo el compuesto **8D** con el compuesto **47E**: LC/MS (APCI): m/z 639 (M+H).

[00398] Etapa 7: Preparación de 5-(3-(4-(5-amino-4-cianotiofen-3-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de metilo (**47G**).



(**47G**)

[00399] El compuesto **47G** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **35A** sustituyendo el compuesto **34B** y el compuesto **31F** con el compuesto **47F** y el compuesto **47C**, respectivamente: MS (ESI(+)): m/z 838 (M+H).

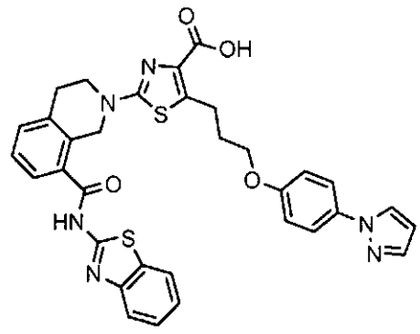
[00400] Etapa 8: Preparación del compuesto del título **47H**:

[00401] El compuesto del título **47H** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **34** sustituyendo el compuesto **34D** con el compuesto **47G**:

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,95 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6,75 Hz, 1H), 7,26-7,44 (m, 6H), 6,87-6,90 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,94 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,64-3,67 (m, 2H), 3,10-3,13 (m, 2H), 2,96 (t, J = 5,83 Hz, 2H), 1,93-1,96 (m, 2H). MS (ESI(+)): m/z 693 (M+H).

Ejemplo 48

[00402] Síntesis de ácido 5-(3-(4-(1H-pirazol-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**48**):

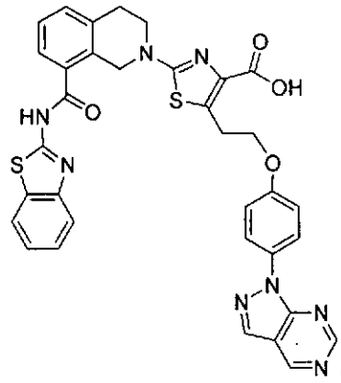


(**48**)

[00403] El compuesto del título **48** se preparó sustituyendo 4-(1H-pirazol-1-il)fenol por fenol en la etapa 4 en el Ejemplo 2. El intermediario de alquilación no se aisló antes por hidrólisis de éster. Después de precipitar el producto deseado, el sólido se purificó por HPLC (HPLC preparativa en fase inversa se realizó en un sistema de HPLC automatizado Gilson, usando un cartucho prep SymmetryPrep Shield RP18, 250 mm × 21,20 mm i.d., 10 um y una tasa de flujo de 25 mL/min; λ= 214, 245 nm; fase móvil A, 0,1% TFA en H_2O; fase móvil B, CH_3CN; gradiente lineal 0-90% de B en 40 minutos) para proporcionar el compuesto del título **48** en 29% de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,89 (1 H, s), 8,35 (1 H, d), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,69 (4 H, m), 7,42 (4 H, m), 7,02 (2 H, m), 6,49 (1 H, m), 4,84 (2 H, s), 4,02 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,19 (2 H, t), 3,03 (2 H, t), 2,02 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 637 (M+H).

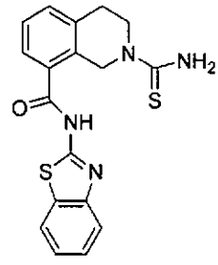
Ejemplo 49

[00404] Síntesis de ácido 5-(2-(4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)etil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**49**):



(**49**)

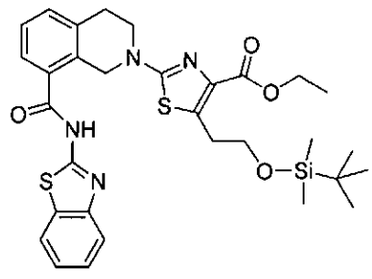
[00405] Etapa 1: Preparación de N-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-carbamotioil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida (**49A**):



(**49A**)

[00406] A una mezcla del compuesto **1B** (3,25 g, 8,50 mmol) en DMF (50 mL) se añadió TEA (4,71 mL, 34,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos y se añadió di(1H-imidazol-1-il)metanotiona (1,818 g, 10,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El amoníaco (7 N en MeOH) (48,6 mL, 340 mmol) se añadió y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el amoníaco y MeOH. La solución de DMF se usó directamente para la siguiente etapa sin ulterior purificación. LCMS (APCI): m/z 369 (M+H).

[00407] Etapa 2: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**49B**):

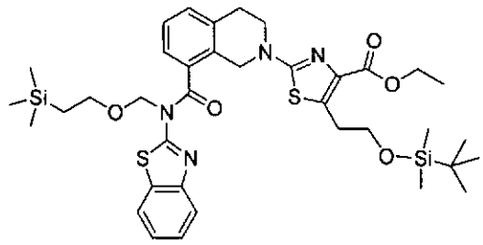


(**49B**)

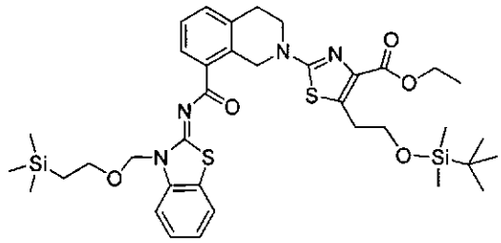
[00408] A una solución de 3-(*ter*-butildimetilsililoxi)propanal (1 g, 5,31 mmol) y 2,2-dicloroacetato de etilo (0,651 mL, 5,31 mmol) en Et_2O (4 mL) a 0° C se añadió gota a gota etanolato de sodio (0,397 g, 5,84 mmol) en EtOH (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h y se diluyó con Et_2O. La mezcla resultante

se lavó con salmuera, y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se secó al vacío y se disolvió en EtOH (8 mL). A la solución resultante se añadió el Ejemplo 49A (1 eq) en DMF. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 8 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 0% a 17% de EtOAc en hexanos, luego con 0% a 15% de EtOAc en DCM para proporcionar el producto deseado **49B**: LCMS (APCI): m/z 623 (M+H).

[00409] Etapa 3: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**49C^1**); y 5-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)-2-(8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de (Z)-etilo (**49C^2**):



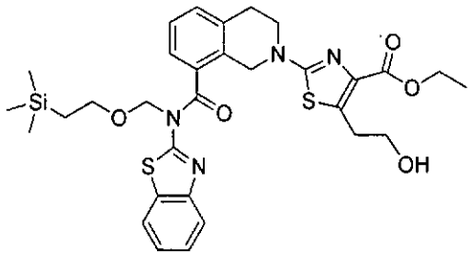
49C^1



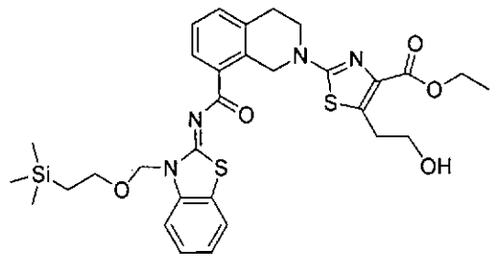
49C^2

[00410] A una mezcla de Ejemplo **49B** (365 mg, 0,586 mmol) y (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (0,109 mL, 0,615 mmol) en DMF (5 mL) se añadió TEA (0,163 mL, 1,172 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El producto deseado se presentó como dos regioisómeros (**49C^1** y **49C^2**). La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El material crudo se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

[00411] Etapa 4: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(2-hidroxietil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**49D^1**); y 5-(2-hidroxietil)-2-(8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de (Z)-etilo (**49D^2**)



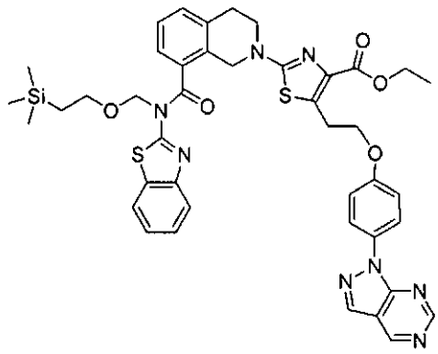
49D¹



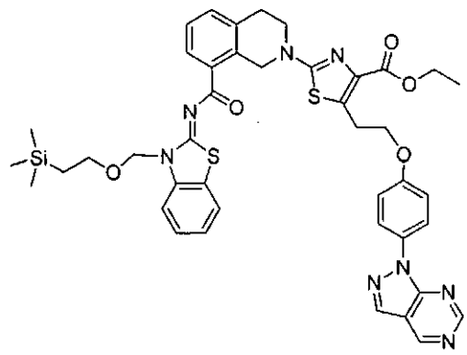
49D²

[00412] A una solución de Ejemplo **49C¹** y **49C²** (400 mg, 0,531 mmol) en DCM (2 mL) se añadió MeOH (50 mL). 1% HCl en MeOH (3,87 mL, 1,062 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se diluyó con EtOAc (250 mL) y se lavó con 50% NaCl. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0% a 25% de EtOAc en DCM para proporcionar los compuestos deseados **49D¹** y **49D²**: LCMS (APCI): m/z 639 (M+H).

[00413] Etapa 5: Preparación de 5-(2-(4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)etil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (**49E¹**); y 5-(2-(4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)etil)-2-(8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de (Z)-etilo (**49E²**)



49E¹

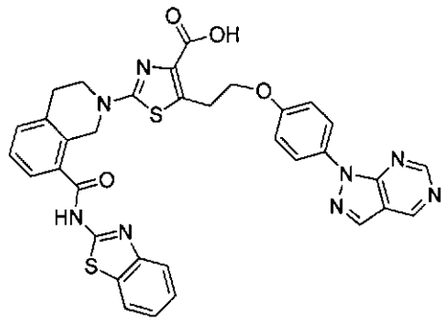


49E²

[00414] El compuesto **21D** (27,8 mg, 0,131 mmol) se disolvió en THF (1,5 mL) por calentamiento. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se añadieron los compuestos **49D¹ y 49D²** (55,7 mg, 0,087 mmol) y trifenilfosfina (11,43 mg, 0,044 mmol), seguido de la adición de diazen-1,2-dicarboxilato de (E)-di-ter-butilo (10,04 mg, 0,044 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH al 2%, HCl al 5% y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 25% de EtOAc en DCM para proporcionar los compuestos deseados **49E^1 y 49E^2**: LCMS (APCI): m/z 834 (M+H).

[00415] Etapa 6: Preparación de ácido 5-(2-(4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)etil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**49**):

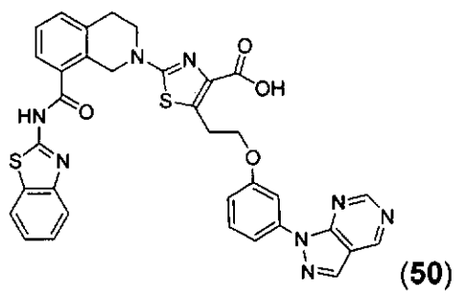


(**49**)

[00416] A una solución compuesto **49E^1** y el compuesto **49E^2** (100 mg, 0,120 mmol) en DCM (5 mL) se añadió HCl 2 N en éter (0,60 mL, 1,20 mmol). La reacción se agitó 15 minutos y se concentró a presión reducida. Al material crudo se añadió NaOH al 10% (0,17 mL, 0,427 mmol) y agua (5 mL) en THF (5 mL) y MeOH (5 mL) y se calentó hasta 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se acidificó con HCl y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto deseado **49**: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,87 (1 H, s), 9,44 (1 H, s), 9,09 (1 H, s), 8,60 (1 H, s), 7,97 - 8,02 (3 H, m), 7,77 (1 H, d), 7,66 (1 H, d), 7,28 - 7,47 (4 H, m), 7,13 - 7,17 (2 H, m), 4,84 (2 H, s), 4,23 (2 H, t), 3,75 (2 H, t), 3,53 (2 H, t), 3,04 (2 H, t). LCMS (APCI): m/z 675 (M+H).

Ejemplo 50

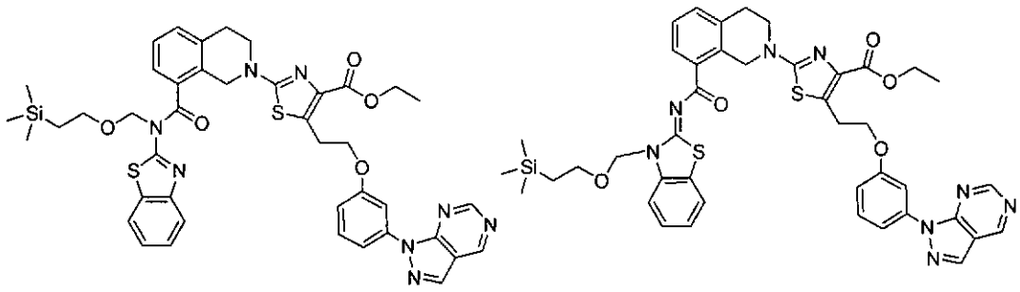
[00417] Síntesis de ácido 5-(2-(3-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)etil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**50**):



(**50**)

[00418] Etapa 1: Preparación de 5-(2-(3-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)etil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-

dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (**50A**[1]); y 5-(2-(3-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)etil)-2-(8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de (Z)-etilo (**50A**[2]):



50A[1] **50A**[2]

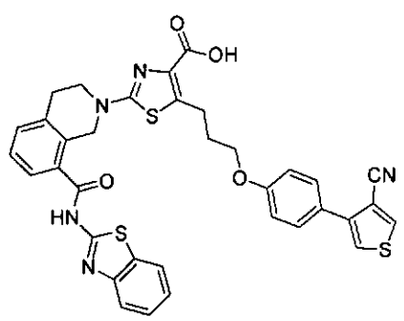
[00419] Los compuestos **50A**[1] **y 50A**[2] se prepararon usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 49 reemplazando el compuesto **21D** con el compuesto **33D**: LCMS (APCI): m/z 834 (M+H).

[00420] Etapa 2: Preparación de ácido 5-(2-(3-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)etil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**50**):

[00421] El compuesto **50** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 49 reemplazando el compuesto **49E**[1] y el compuesto **49E**[2] con el compuesto **50A**[1] **y el compuesto 50A**[2]: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,84 (1 H, s), 9,44 (1 H, s), 9,14 (1 H, s), 8,62 (1 H, s), 8,01 (1 H, d), 7,76 - 7,84 (3 H, m), 7,66 (1 H, d), 7,32 - 7,50 (5 H, m), 6,98 (1 H, dd), 4,84 (2 H, s), 4,25 (2 H, t), 3,73 (2 H, t), 3,54 (2 H, t), 3,03 (2 H, t). LCMS (APCI): m/z 675 (M+H).

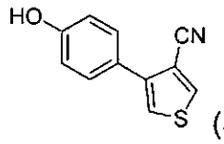
Ejemplo 51

[00422] Síntesis de ácido 2-[8-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-{3-[4-(4-ciano-tiofen-3-il)-fenoxi]-propil}-tiazol-4-carboxílico (**51**):



(**51**)

[00423] Etapa 1: Preparación de 4-(4-hidroxifenil)tiofen-3-carbonitrilo (**51A**):



(**51A**)

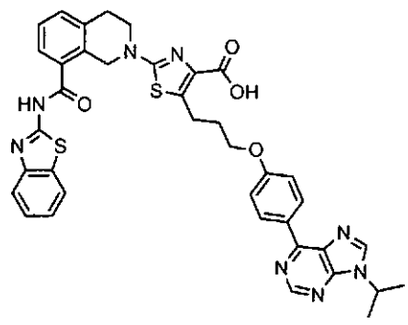
[00424] El compuesto **51A** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **34D** sustituyendo el compuesto **34C** y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico con 4-bromotiofen-3-carbonitrilo y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, respectivamente: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,68 (s, 1H), 8,62 (d, J = 3,38 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 3,07 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,59 Hz, 2H). MS (ESI(+)): m/z 200 (M-H).

[00425] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **51**:

[00426] Al compuesto **51A** (0,095 g, 0,015 mmol) en DMF (4 mL) se añadió 60% hidruro de sodio (0,036 g, 0,9 mmol) a 0 °C. La solución se agitó durante 10 minutos. A esta solución se añadió el compuesto 2C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se neutralizó con MeOH (1 mL). Conc. HCl (0,5 mL) se añadió y la solución se filtró a través de un filtro de jeringa. El filtrado luego se purificó por HPLC prep para proporcionar el producto deseado **51**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,57 (d, J = 3,38 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,71-7,72 (m, 2H), 7,60 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,26-7,41 (m, 4H), 6,95-6,97 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,97 (t, J = 6,29 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,11-3,14 (m, 2H), 2,96 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 1,93-2,00 (m, 2H); MS (ESI(+)): m/z 678 (M+H).

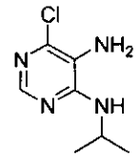
Ejemplo 52

[00427] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(9-isopropil-9H-purin-6-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**52**):



(**52**)

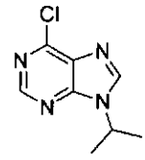
[00428] Etapa 1: Preparación de 6-cloro-N4-isopropilpirimidin-4,5-diamina (**52A**):



(**52A**)

[00429] 4,6-Dicloropirimidin-5-amina (492 mg, 3 mmol), propan-2-amina (284 µl, 3,3 mmol) y Et_3N (836 µl, 6 mmol) se combinaron y se calentaron a reflujo. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 días y cada día adicional se añadió isopropilamina (0,77 mL, 9 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró, se suspendió en agua, se filtró, se enjuagó con agua adicional y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título **52A** en forma de un sólido tostado: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,72 (1 H, s), 6,53 (1 H, d), 5,02 (2 H, s), 4,20 (1 H, octet), 1,18 (6 H, d).

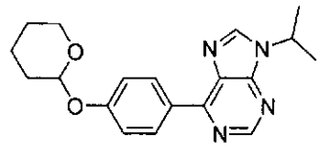
[00430] Etapa 2: Preparación de 6-cloro-9-isopropil-9H-purina (**52B**):



(**52B**)

[00431] El compuesto **52A** (268 mg, 1,44 mmol), trietilortoformiato (2,4 ml, 14,36 mmol) y ácido para-toluensulfónico (27,3 mg, 0,144 mmol) se combinaron y se calentaron a 115 °C durante la noche. La precipitación ocurrió después de enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración, se enjuagó con éter dietílico y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título **52B**: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,81 (1 H, s), 8,78 (1 H, s), 4,89 (1 H, m), 1,58 (6 H, d).

[00432] Etapa 3: Preparación de 9-isopropil-6-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-9H-purina (**52C**):

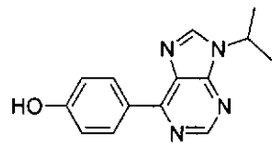


(**52C**)

[00433] El compuesto **52B** (165 mg, 0,84 mmol) en tolueno (5 ml) se trató secuencialmente con ácido 4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenilborónico (280 mg, 1,26 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (48,6 mg, 0,042 mmol) y carbonato de sodio (2N ac.) (1,26 ml, 2,52 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 5% de MeOH en CH_2Cl_2: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,92 (1 H, s), 8,83 (2 H, m), 8,74 (1 H, s), 7,22 (2 H, m), 5,63 (1 H, t), 4,92 (1 H, septeto), 3,79 (1 H, ddd), 3,60 (1 H, m), 1,82 (4 H, m), 1,60 (6 H, d), 1,55 (2 H, m).

[00434] Etapa 4: Preparación de 4-(9-isopropil-9H-purin-6-il)fenol (**52D**):



(**52D**)

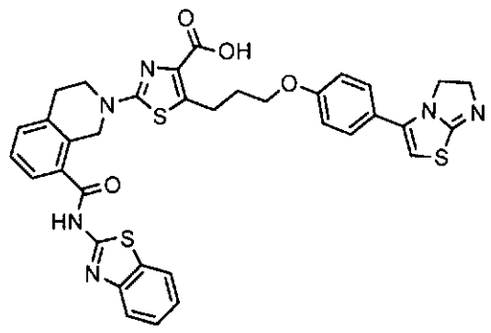
[00435] El compuesto **52C** (149 mg, 0,44 mmol) en dioxano (3 ml) se trató con HCl (4 N en dioxano) (0,55 ml, 2,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se secó para dar un sólido gris claro **52D** en 94% de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,16 (1 H, s), 8,90 (1 H, s), 8,76 (1 H, m), 8,73 (2 H, m), 6,97 (2 H, m), 4,91 (1 H, septeto), 1,60 (6 H, d).

[00436] Etapa 5: Preparación del compuesto del título **52**:

[00437] El compuesto del título **52** se preparó sustituyendo el compuesto **52D** por fenol en la etapa 4 del Ejemplo 2. El intermediario de alquilación se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 60% de EtOAc en CH_2Cl_2. El resto del procedimiento siguió a la etapa 4 de Ejemplo 2: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,89 (1 H, s), 8,89 (1 H, s), 8,81 (2 H, d), 8,72 (1 H, s), 8,00 (1 H, d), 7,77 (1 H, d), 7,65 (1 H, d), 7,45 (2 H, m), 7,35 (2 H, m), 7,11 (2 H, d), 4,90 (1 H, m), 4,83 (2 H, s), 4,09 (2 H, m), 3,71 (2 H, m), 3,20 (2 H, m), 3,02 (2 H, m), 2,04 (2 H, m), 1,59 (6 H, d). MS (ESI(+)) m/e 731 (M+H).

Ejemplo 53

[00438] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-3-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**53**):



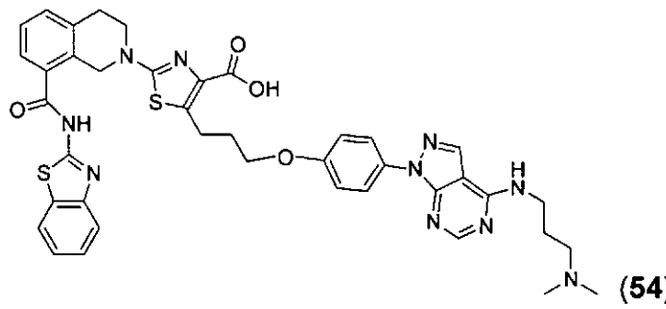
(**53**)

[00439] El compuesto del título **53** se preparó sustituyendo 4-(5,6-

dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-3-il)fenol, HBr por fenol en la etapa 4 del Ejemplo 2. El intermediario de alquilación se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5 al 60 % de EtOAc en hexanos. El procedimiento se siguió tal como se describió en la etapa 4 del Ejemplo 2 excepto en que la hidrólisis del éster se llevó a cabo a temperatura ambiente: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,89 (1 H, s), 12,57 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,68 (1 H, d), 7,42 (6 H, m), 7,03 (2 H, d), 6,75 (1 H, s), 4,83 (2 H, s), 4,39 (2 H, m), 4,23 (2 H, m), 4,04 (2 H, t), 3,73 (2 H, t), 3,19 (2 H, t), 3,03 (2 H, t), 2,03 (2 H, m). MS (ESI(+)) m/e 695 (M+H).

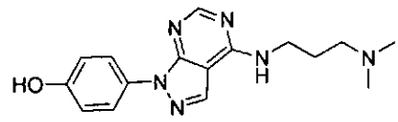
Ejemplo 54

[00440] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-(3-(dimetilamino)propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**54**):



(**54**)

[00441] Etapa 1: Preparación de 4-(4-(3-(dimetilamino)propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenol (**54A**):



(**54A**)

[00442] El compuesto del título **54A** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 44 reemplazando el isopropilamina con dimetilaminopropilamina: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 9,54 (1 H, s), 8,63 (1 H, t), 8,36 (1 H, s), 8,31 (1 H, s), 7,85 (2 H, d), 6,92 (2 H, d), 3,60 (2 H, q), 3,12 - 3,18 (2 H, m), 2,80 (6 H, s), 1,95 - 2,03 (2 H, m).

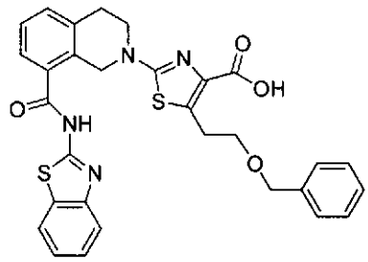
[00443] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **54**:

[00444] A una solución del compuesto **54A** (160 mg, 0,512 mmol) en DMF (5 ml) se añadió hidruro de sodio (102 mg, 2,56 mmol) (60%). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se añadió el Ejemplo 2C (194 mg, 0,307 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y se añadieron metanol (3 ml), NaOH al 10% (3 ml) y agua (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche, se acidificó con TFA y se concentraron. El residuo se disolvió en una mezcla de

DMSO-metanol y se purificó por HPLC en fase inversa (fase móvil: 0% - 55% de acetonitrilo en solución acuosa al 0,1% de TFA durante 60 min) para proporcionar el compuesto del título: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,84 (1 H, s), 9,34 (1 H, s), 8,53 (1 H, t), 8,36 (1 H, s), 8,32 (1 H, s), 7,96 - 8,03 (3 H, m), 7,78 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,42 - 7,49 (2 H, m), 7,32 - 7,41 (2 H, m), 7,05 - 7,10 (2 H, m), 4,84 (2 H, s), 4,04 (2 H, t), 3,73 (2 H, t), 3,60 (2 H, q), 3,12 - 3,26 (4 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,80 (6 H, s), 1,93 - 2,08 (4 H, m). LCMS (APCI) m/e 789 (M+H).

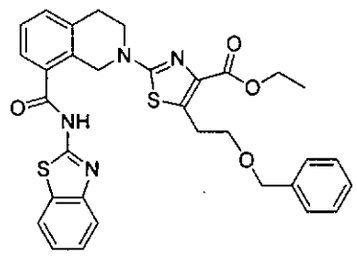
Ejemplo 55

[00445] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(2-(benciloxi)etil)tiazol-4-carboxílico (**55**):



(**55**)

[00446] Etapa 1: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(2-(benciloxi)etil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**55A**):



(**55A**)

[00447] El compuesto **55A** se preparó usando la misma secuencia descrita para la etapa 2 del Ejemplo 49 reemplazando el 3-(ter-butildimetilsililoxi)propanal con 3-(benciloxi)propanal: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,88 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,66 (1 H, d), 7,43 - 7,51 (2 H, m), 7,33 - 7,41 (2 H, m), 7,26 - 7,30 (4 H, m), 7,16 - 7,23 (1 H, m), 4,82 (2 H, s), 4,46 (2 H, s), 4,17 (2 H, q), 3,73 (2 H, t), 3,61 (2 H, t), 3,26 - 3,30 (2 H, m), 3,04 (2 H, t), 1,18 (3 H, t); LCMS (APCI) m/e 599 (M+H).

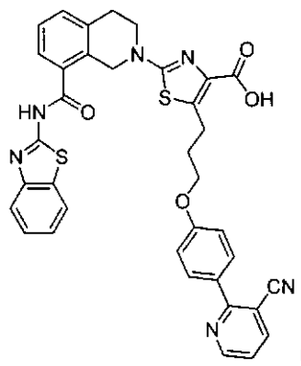
[00448] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **55**:

[00449] A compuesto **55A** (138 mg, 0,230 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (3 ml) se trató con hidróxido de sodio al 10% (0,46 ml, 1,152 mmol) durante 1 día. La mezcla de reacción se concentró y se acidificó con HCl conc. El precipitado se recogió por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,89 (2 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,80 (1 H, d), 7,67 (1 H,

d), 7,42 - 7,51 (2 H, m), 7,33 - 7,42 (2 H, m), 7,25 - 7,31 (4 H, m), 7,17 - 7,21 (1 H, m), 4,82 (2 H, s), 4,46 (2 H, s), 3,74 (2 H, t), 3,60 (2 H, t), 3,28 - 3,35 (2 H, m), 3,03 (2 H, t); LCMS (APCI) m/e 571.

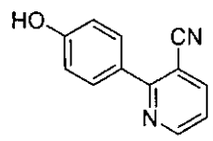
Ejemplo 56

[00450] Síntesis de ácido 2-[8-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-{3-[4-(3-ciano-piridin-2-il)-fenoxi]-propil}-tiazol-4-carboxílico (**56**)



(**56**)

[00451] Etapa 1: Preparación de 2-(4-hidroxifenil)nicotinonitrilo (**56A**):



(**56A**)

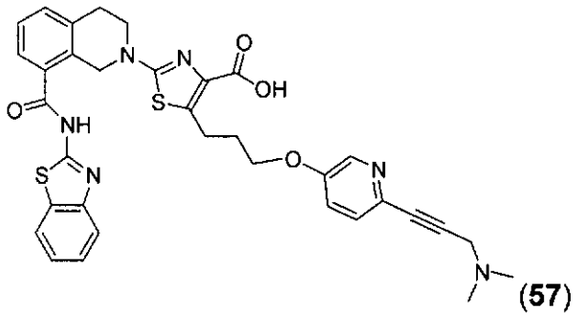
[00452] El compuesto **56A** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **34D** sustituyendo el compuesto **34C** y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico con 2-cloronicotinonitrilo y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, respectivamente: ESI (+)/LC/MS: 197 $(M+H)^+$.

[00453] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **56**:

[00454] El compuesto del título **56** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** con el compuesto **56A** en la etapa 2 de Ejemplo 51: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,86 (dd, J = 4,76, 1,69 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 7,82, 1,69 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,32-7,53 (m, 5H), 7,07 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,07 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,70-3,73 (m, 2H), 3,18-3,22 (m, 2H), 3,01-3,03 (m, 2H), 2,00-2,08 (m, 2H). ESI (+)/MS: 673 $(M+H)^+$.

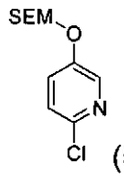
Ejemplo 57

[00455] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(6-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)piridin-3-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**57**):



(**57**)

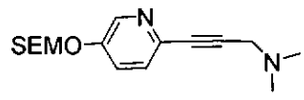
[00456] Etapa 1: Preparación de 2-cloro-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)piridina (**57A**):



(**57A**)

[00457] El compuesto del título **57A** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 49 reemplazando el compuesto **49B** con 6-cloropiridin-3-ol: LCMS (APCI) m/e 260 (M+H).

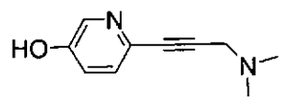
[00458] Etapa 2: Preparación de N,N-dimetil-3-(5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-amina (**57B**):



(**57B**)

[00459] A una mezcla del compuesto **57A** (154 mg, 0,593 mmol), N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (0,190 ml, 1,778 mmol), $(PPh_3)_2PdCl_2$ (62,4 mg, 0,089 mmol), TEA (0,413 ml, 2,96 mmol) en DMF (3 ml) se añadió yoduro de cobre (I) (11,29 mg, 0,059 mmol). La mezcla resultante se calentó a 150 °C en un sintetizador de microondas Smith durante 30 min y se purificó por cromatografía flash para proporcionar el compuesto deseado **57B**; LCMS (APCI) m/e 307.

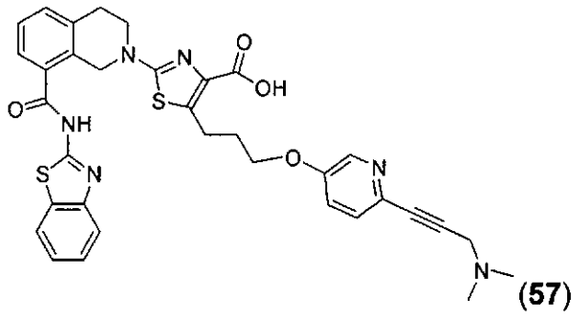
[00460] Etapa 3: Preparación de 6-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)piridin-3-ol (**57C**):



(**57C**)

[00461] El compuesto **57B** (40 mg, 0,131 mmol) en MeOH (3 ml) se trató con cloruro de hidrógeno 2 N en éter (0,1 ml, 0,200 mmol) durante 1 h y la mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título **57C**. LCMS (APCI) m/e 177 (M+H).

[00462] Etapa 4: Preparación del compuesto del título (**57**):

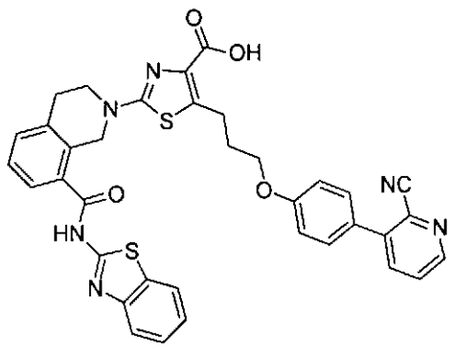


(**57**)

[00463] El compuesto del título **57** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 2 de Ejemplo 54 reemplazando el compuesto **54A** con el compuesto **57C**: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,90 (1 H, s), 10,25 (1 H, s), 8,28 (1 H, d), 8,04 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,58 (1 H, d), 7,43 - 7,50 (2 H, m), 7,34 - 7,43 (3 H, m), 4,83 (2 H, s), 4,34 (2 H, s), 4,10 (2 H, t), 3,69 - 3,76 (2 H, m), 3,16 - 3,24 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,73 (6 H, s), 1,98 - 2,07 (2 H, m); LCMS (APCI) m/e 654 (M+H).

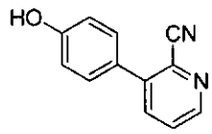
Ejemplo 58

[00464] Síntesis de ácido 2-[8-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-{3-[4-(2-ciano-piridin-3-il)-fenoxi]-propil}-tiazol-4-carboxílico (**58**):



(**58**)

[00465] Etapa 1: Preparación de 3-(4-hidroxifenil)picolinonitrilo (**58A**)



(**58A**)

[00466] El compuesto del título **58A** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **34D** sustituyendo el compuesto **34C** y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico con 3-cloropicolinonitrilo y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, respectivamente. ESI (+)/LC/MS: 197 $(M+H)^+$.

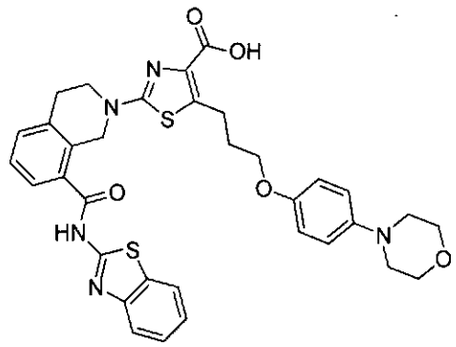
[00467] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **58**:

[00468] El compuesto del título **58** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** con el compuesto **58A** en la etapa 2 de Ejemplo 51: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,84 (dd, J = 4,6, 1,53 Hz,

1H), 7,98 (dd, J = 7,98, 1,53 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,27-7,7 (m, 9H), 7,01-7,03 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,01 (t, J = 6,29 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,12-3,16 (m, 2H), 2,97 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 1,95-2,02 (m, 2H). ESI (+)/MS: 673 $(M+H)^+$.

Ejemplo 59

[00469] Síntesis de ácido 2-[8-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-[3-(4-morfolin-4-il-fenoxi)-propil]-tiazol-4-carboxílico (**59**):

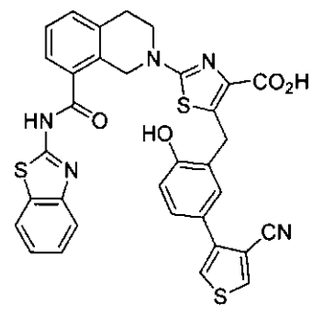


(**59**)

[00470] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** con 4-morfolinofenol en la etapa 2 de Ejemplo 51: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,96 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 7,27-7,42 (m, 4H), 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,75-6,79 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,85 (t, J = 6,29 Hz, 2H), 3,64-3,68 (m, 6H), 3,07-3,11 (m, 2H), 2,95-2,98 (m, 6H), 1,87-1,94 (m, 2H). ESI (+)/MS: 656 $(M+H)^+$.

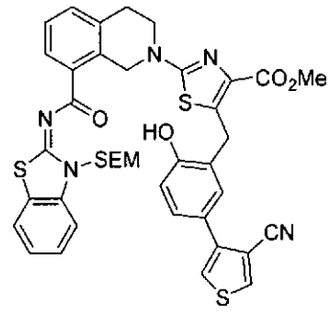
Ejemplo 60

[00471] Síntesis de ácido 2-[8-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-[5-(4-ciano-tiofen-3-il)-2-hidroxi-bencil]-tiazol-4-carboxílico (**60**):



(**60**)

[00472] Etapa 1: Preparación de 5-(5-(4-cianotiofen-3-il)-2-hidroxibencil)-2-(8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de (E)-metilo (**60A**):



(**60A**)

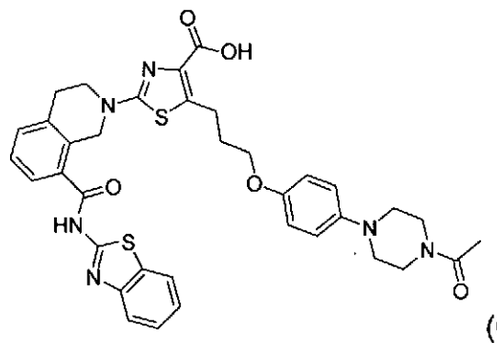
[00473] El compuesto del título **60A** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **35A** sustituyendo el compuesto **34D** y el compuesto **31F** con el compuesto **45D** y el compuesto **51A**, respectivamente: ESI (+)/LC/MS: 892 $(M+NH_4-H_2O)^+$: ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 9,99 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,21 (d, J = 6,71 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,66-7,68 (m, 2H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 5H), 6,92 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,64-3,68 (m, 2H), 2,98 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 0,84-0,87 (m, 2H), -0,22 (s, 9H). ESI (+)/MS: 794 $(M+H)^+$.

[00474] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **60**:

[00475] El compuesto del título **60** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **34** sustituyendo el compuesto **34D** con el compuesto **60A**: ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 9,92 (s, 1H), 8,55 (d, J = 3,07 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,63-7,66 (m, 2H), 7,29-7,48 (m, 6H), 6,90 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,66 (d, J = 5,98 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 5,83 Hz, 2H). ESI (+)/MS: 650 $(M+H)^+$.

Ejemplo 61

[00476] Síntesis de ácido 5-{3-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenoxi]-propil}-2-[8-(benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-tiazol-4-carboxílico (**61**):



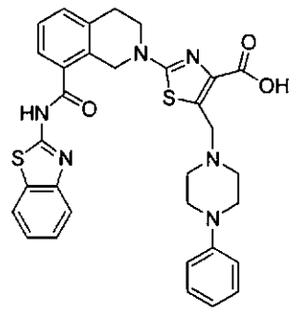
(**61**)

[00477] El compuesto del título **61** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** con 1-(4-(4-hidroxifenil)piperazin-1-il)etanona en la etapa 2 de Ejemplo 51: ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 8,02 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,06 Hz, 1H),

7,33-7,49 (m, 4H), 6,90-6,92 (m, 2H), 6,80-6,82 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,90 (t, J = 6,29 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 6,29 Hz, 2H), 3,53-3,56 (m, 2H), 3,13-3,17 (m, 2H), 3,02 (t, J = 5,37 Hz, 4H), 2,94-2,96 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,92-1,99 (m, 2H). ESI (+)/MS: 697 $(M+H)^+$.

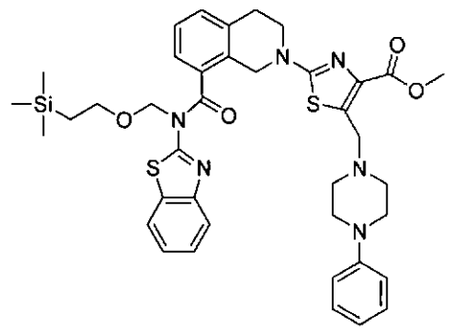
Ejemplo 62

[00478] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)tiazol-4-carboxílico (**62A**):



(**62**)

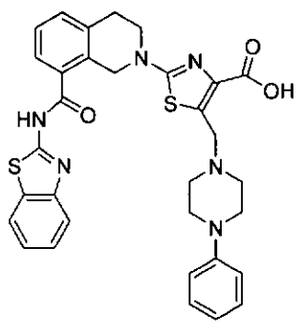
[00479] Etapa 1: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)tiazol-4-carboxilato de metilo (**62A**):



(**62A**)

[00480] A una solución del compuesto **45C** (55 mg, 0,090 mmol) en DCE (3,5 ml) se añadió 1-fenilpiperazina (14,57 mg, 0,090 mmol) y triacetoxiborhidruro de sodio (28,7 mg, 0,136 mmol). La reacción se agitó durante 2 días y se concentró. El residuo se trituró con metanol y el precipitado blanco se recolectó para dar el compuesto del título: LCMS (APCI) m/e 756 (M+H).

[00481] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **62**:

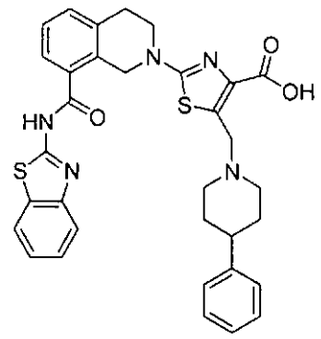


(**62**)

[00482] El compuesto **62A** (50 mg, 0,066 mmol) en DCM (3,5 ml) se trató con cloruro de hidrógeno 2 N en éter (3,31 ml, 6,62 mmol) durante 30 min. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en THF (3 ml) y metanol (3 ml). Se añadió NaOH (10% ac., 1 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche y se concentró. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (fase móvil: 0% - 70% de acetonitrilo en solución acuosa al 0,1% de TFA durante 40 min) para proporcionar el compuesto del título: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,91 (1 H, s), 8,02 (1 H, d), 7,78 (1 H, d), 7,70 (1 H, d), 7,44 - 7,50 (2 H, m), 7,41 (1 H, t), 7,35 (1 H, t), 7,20 - 7,27 (2 H, m), 6,96 (2 H, d), 6,84 (1 H, t), 4,89 (2 H, s), 4,73 (2 H, s), 3,82 (2 H, t), 3,45 (8 H, s), 3,07 (2 H, t). LCMS (APCI) m/e 611 (M+H).

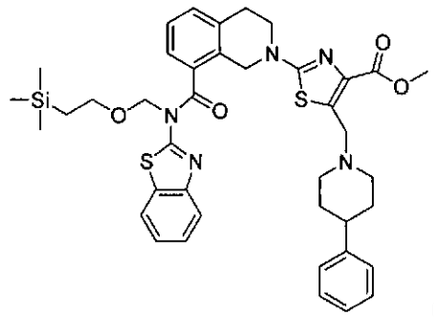
Ejemplo 63

[00483] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-((4-fenilpiperidin-1-il)metil)tiazol-4-carboxílico (**63**):



(**63**)

[00484] Etapa 1: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-((4-fenilpiperidin-1-il)metil)tiazol-4-carboxilato de metilo (**63A**):



(**63A**)

[00485] El compuesto se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 1 de Ejemplo 62 reemplazando el 1-fenilpiperazina con 4-fenilpiperidina. LCMS (APCI) m/e 755 (M+H).

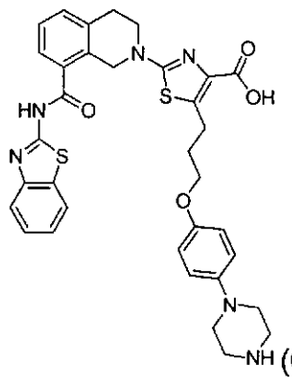
[00486] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **63**:

[00487] El compuesto del título **63** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 2 de Ejemplo 62 reemplazando el compuesto

62A con el compuesto **63A**: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,94 (1 H, s), 9,32 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,78 (1 H, d), 7,71 (1 H, d), 7,45 - 7,50 (2 H, m), 7,41 (1 H, t), 7,29 - 7,38 (3 H, m), 7,21 (3 H, t), 4,89 (2 H, s), 4,76 (2 H, s), 3,83 (2 H, t), 3,48 - 3,59 (2 H, m), 3,11 - 3,21 (2 H, m), 3,07 (2 H, t), 2,78 - 2,90 (1 H, m), 1,76 - 2,02 (4 H, m).); LCMS (APCI) m/e 610 (M+H).

Ejemplo 64

[00488] Síntesis de ácido 2-[8-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-[3-(4-piperazin-1-il-fenoxi)-propil]-tiazol-4-carboxílico (**64**):

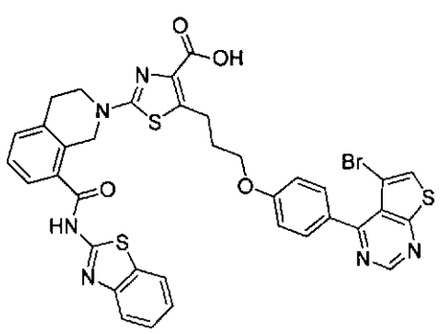


(**64**)

[00489] El compuesto **61** (25 mg) en dioxano (2 mL) y MeOH (2 mL) se trató con 1,0 N LiOH (2 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta consumir el compuesto **61** tal como se controló por TLC. Los solventes se eliminaron y el residuo se purificó con HPLC prep para dar el compuesto del título **64** en forma de una sal de TFA: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,56 (s, 2H), 7,96 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,27-7,43 (m, 4H), 6,92-6,95 (m, 2H), 6,75-6,77 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,84 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,07-3,14 (m, 8H), 2,96 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 1,86-1,94 (m, 2H). ESI (+)/MS: 655 $(M+H)^+$.

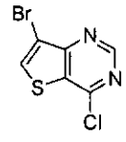
Ejemplo 65

[00490] Síntesis de ácido 2-[8-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-{3-[4-(5-bromo-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenoxi]-propil}-tiazol-4-carboxílico (**65**):



(**65**)

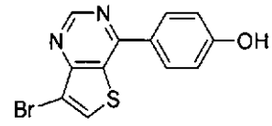
[00491] Etapa 1: Preparación de 7-bromo-4-clorotieno[3,2-d]pirimidina (**65A**):



(**65A**)

[00492] 7-Bromotieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (0,9 g, 3,89 mmol) en $POCl_3$ se calentó a reflujo durante 2 horas y el exceso de $POCl_3$ se eliminó a presión reducida. El residuo se dividió en agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con más EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron para dar 0,91 g del compuesto **65A**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,15 (s, 1H), 8,78 (s, 1H). ESI (+)/MS: 248 $(M-H)^+$.

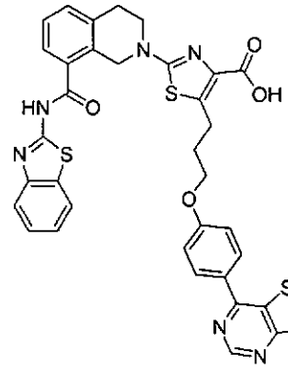
[00493] Etapa 2: Preparación de 4-(7-bromotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)fenol (**65B**):



(**65B**)

[00494] El compuesto del título se preparó usando similares condiciones tal como se describió para la síntesis del compuesto **34D** sustituyendo el compuesto **34C** y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico con el compuesto **65A** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, respectivamente: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,27 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,08-8,10 (m, 2H), 7,01-7,03 (m, 2H); ESI (-)/MS: 308 $(M-H)^-$.

[00495] Etapa 3: Preparación del compuesto del título **65**:



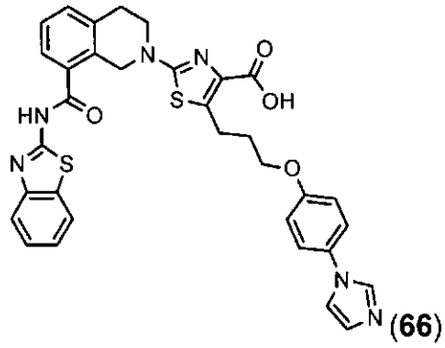
(**65**)

[00496] El compuesto del título **65** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** con el compuesto **65B**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,29 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 7,31-7,47 (m, 4H), 7,17 (J = 8,9 Hz, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,11 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,71-3,74 (m,

2H), 3,19-3,22 (m, 2H), 3,02 (t, J = 5,37 Hz, 2H), 2,05-2,07 (m, 2H). ESI (+)/MS: 527 $(M+H)^+$.

Ejemplo 66

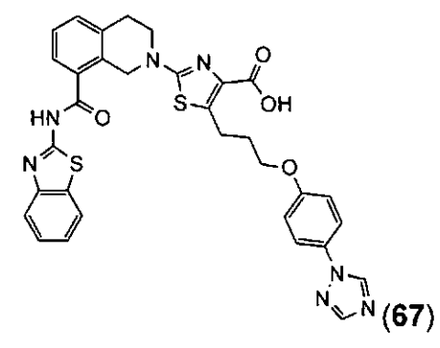
[00497] Síntesis de ácido 5-(3-(4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**66**):


(**66**)

[00498] El compuesto del título **66** se preparó sustituyendo 4-(1H-imidazol-1-il)fenol por fenol en la etapa 4 del Ejemplo 2. El intermediario de alquilación no se aisló antes por hidrólisis de éster. Después de precipitar el producto deseado, el sólido se purificó por HPLC (HPLC preparativa en fase inversa se realizó en un sistema de HPLC automatizado Gilson, usando un cartucho prep SymmetryPrep Shield RP18, 250 mm × 21,20 mm i.d., 10 um y una tasa de flujo de 25 mL/min; λ= 214, 245 nm; fase móvil A, 0,1% TFA en H_2O; fase móvil B, CH_3CN; gradiente lineal 20-90% de B en 40 min) para proporcionar el compuesto del título en 45% de rendimiento: ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,88 (1 H, s), 12,52 (1 H, s), 9,34 (1 H, s), 8,10 (1 H, d), 8,02 (1 H, m), 7,78 (2 H, m), 7,66 (3 H, m), 7,42 (4 H, m), 7,13 (2 H, m), 4,83 (2 H, s), 4,07 (2 H, t), 3,73 (2 H, t), 3,20 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,04 (2 H, m); MS (ESI(+)) m/e 637 (M+H).

Ejemplo 67

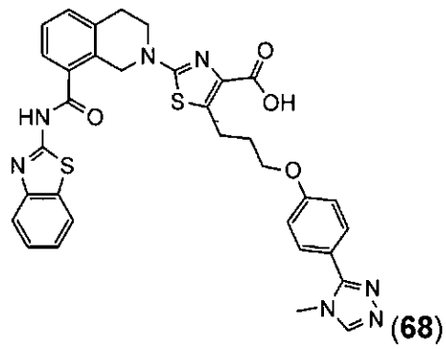
[00499] Síntesis de ácido 5-(3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**67**):


(**67**)

[00500] El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenol por fenol en la etapa 4 del Ejemplo 2. El intermediario de alquilación no se aisló antes por hidrólisis de éster. Después de precipitar el producto deseado, el sólido se purificó por HPLC (HPLC preparativa en fase inversa se realizó en un sistema de HPLC automatizado Gilson, usando un cartucho prep SymmetryPrep Shield RP18, 250 mm × 21,20 mm i.d., 10 um y una tasa de flujo de 25 mL/min; λ= 214, 245 nm; fase móvil A, 0,1% TFA en H_2O; fase móvil B, CH_3CN; gradiente lineal 20-90% de B en 40 min) para proporcionar el compuesto del título **67** en 43% de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,88 (1 H, s), 9,14 (1 H, s), 8,17 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,72 (2 H, m), 7,66 (1 H, d), 7,42 (5 H, m), 7,07 (2 H, m), 4,83 (2 H, s), 4,04 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,19 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,02 (2 H, m). MS (ESI(+)) m/e 638 (M+H).

Ejemplo 68

[00501] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**68**):

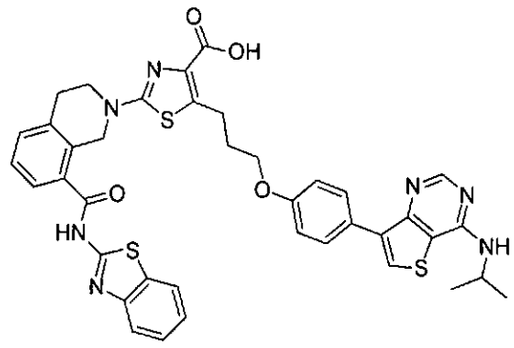


(**68**)

[00502] El compuesto del título **68** se preparó sustituyendo 4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenol por fenol en la etapa 4 del Ejemplo 2. El intermediario de alquilación no se aisló antes por hidrólisis de éster. Después de precipitar el producto deseado, el sólido se purificó por HPLC (HPLC preparativa en fase inversa se realizó en un sistema de HPLC automatizado Gilson, usando un cartucho prep SymmetryPrep Shield RP18, 250 mm × 21,20 mm i.d., 10 um y una tasa de flujo de 25 mL/min; λ= 214, 245 nm; fase móvil A, 0,1% TFA en H_2O; fase móvil B, CH_3CN; gradiente lineal 20-90% de B en 40 min) para proporcionar el compuesto del título **68** en 56% de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,89 (1 H, s), 8,73 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,66 (3 H, m), 7,42 (4 H, m), 7,09 (2 H, m), 4,83 (2 H, s), 4,07 (2 H, t), 3,73 (5 H, m), 3,20 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,04 (2 H, m). MS (ESI(+)) m/e 652 (M+H).

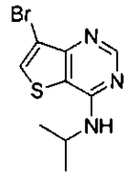
Ejemplo 69

[00503] Síntesis de ácido 2-[8-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-{3-[4-(4-isopropilamino-tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)-fenoxi]-propil}-tiazol-4-carboxílico (**69**):



(**69**)

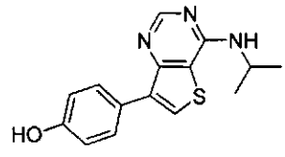
[00504] Etapa 1: Preparación de 7-bromo-N-isopropiltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (**69A**):



(**69A**)

[00505] Una mezcla del compuesto **65A** (0,125 g, 0,5 mmol) y propan-2-amina (0,148 g, 2,5 mmol) en etanol (10 mL) se calentó a reflujo durante 15 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 1:1 EtOAc/hexanos para dar 0,13 g del compuesto del título: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,50 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 4,40-4,51 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,78 Hz, 6H). ESI (+)/MS: 273 $(M-H)^+$.

[00506] Etapa 2: Preparación de 4-(4-(isopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenol (**69B**):



(**69B**)

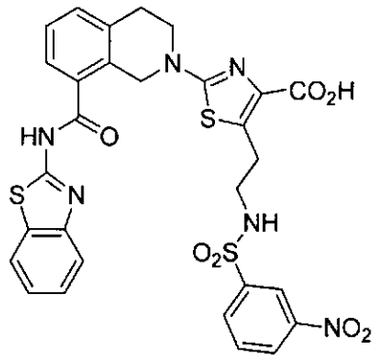
[00507] El compuesto del título **69B** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **34D** sustituyendo el compuesto **34C** y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico con el compuesto **69A** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, respectivamente: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,49 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88-7,91 (m, 2H), 7,57 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 6,83-6,86 (m, 2H), 4,44-4,53 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,75 Hz, 6H). ESI (+)/MS: 286 $(M-H)^+$.

[00508] Etapa 3: Preparación del compuesto del título **69**:

[00509] El compuesto del título **69** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** con el compuesto **69B**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,59 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,66-7,79 (m, 4H), 7,32-7,48 (m, 4H), 7,03 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,41-4,47 (m, 1H), 4,05 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,72-3,75 (m, 2H), 3,19-3,22 (m, 2H), 3,03 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 2,00-2,08 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,44 Hz, 6H). ESI (+)/MS: 762 $(M+H)^+$.

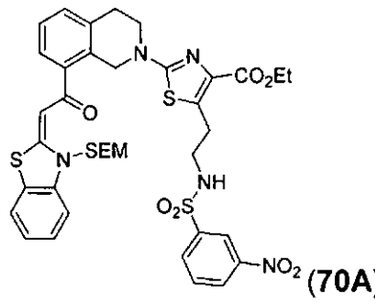
Ejemplo 70

[00510] Síntesis de ácido 2-[8-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-[2-(3-nitro-benzenesulfonilamino)-etil]-tiazol-4-carboxílico (**70**):



(**70**)

[00511] Etapa 1: Preparación de 5-(2-(3-nitrofenilsulfonamido)etil)-2-(8-(2-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-iliden)acetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de (E)-etilo (**70A**):



(**70A**)

[00512] El compuesto del título **70A** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **35A** sustituyendo el compuesto **34D** y el compuesto **31F** con el compuesto **49D** y 3-nitrobencensulfonamida, respectivamente: ESI (+)/LC/MS: 823 $(M+H)^+$.

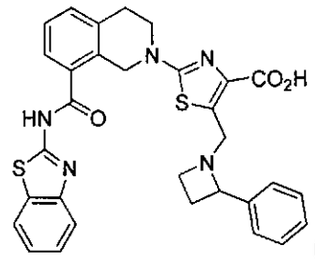
[00513] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **70**:

[00514] El compuesto del título **70** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** con el compuesto **70A**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,39-8,44 (m, 2H), 8,11-8,15 (m, 2H), 8,04 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,78-7,84 (m, 2H), 7,68 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,34-7,50 (m, 4H), 6,90 (d, J =

8,29 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,69 (d, J = 5,98 Hz, 2H), 3,06-3,10 (m, 4H), 3,03 (t, J = 5,98 Hz, 2H). ESI (+)/MS: 665 $(M+H)^+$.

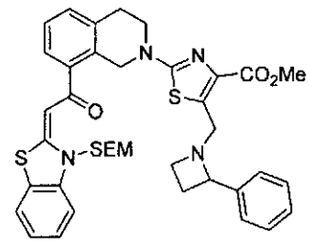
Ejemplo 71

[00515] Síntesis de ácido 2-[8-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-(2-fenil-azetidin-1-ilmetil)-tiazol-4-carboxílico (**71**):



(**71**)

[00516] Etapa 1: Preparación de 5-((2-fenilazetidin-1-il)metil)-2-(8-(2-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-iliden)acetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de (E)-metilo (**71A**):



(**71A**)

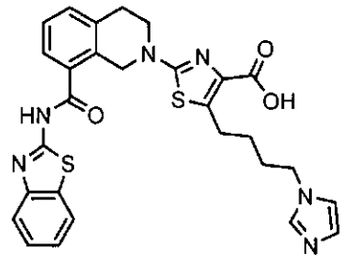
[00517] El compuesto del título **71A** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **62A** sustituyendo fenilpiperazina con 2-fenilazetidina: ESI (+)/LC/MS: 726 $(M+H)^+$.

[00518] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **71**:

[00519] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** con el compuesto **71A**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,89 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,37 Hz, 1H), 7,34-7,54 (m, 9H), 5,47 (br, 1H), 4,70-4,95 (m, 4H), 4,40 (br, s, 1H), 3,88 (br, 1H), 3,76 (d, J = 5,83 Hz, 2H), 2,60-2,8 (br, s, 2H). ESI (+)/MS: 582 $(M+H)^+$.

Ejemplo 72

[00520] Síntesis de ácido 5-(4-(1H-imidazol-1-il)butil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**72**):

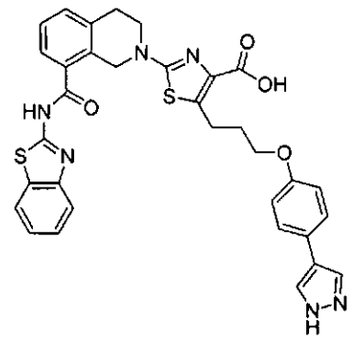


(**72**)

[00521] El compuesto del título **72** se preparó sustituyendo el compuesto **42C** por el compuesto **2C** y imidazol por fenol en la etapa 4 del Ejemplo 2. El intermediario de alquilación no se aisló antes por hidrólisis de éster. Después de precipitar el producto deseado, el sólido se purificó por HPLC (HPLC preparativa en fase inversa se realizó en un sistema de HPLC automatizado Gilson, usando un cartucho prep SymmetryPrep Shield RP18, 250 mm × 21,20 mm i.d., 10 um y una tasa de flujo de 25 mL/min; λ= 214, 245 nm; fase móvil A, 0,1% TFA en H_2O; fase móvil B, CH_3CN; gradiente lineal 20-90% de B en 40 min) para proporcionar el compuesto del título en 34% de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,91 (1 H, s), 12,55 (1 H, s), 9,06 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,77 (2 H, m), 7,66 (2 H, m), 7,43 (4 H, m), 4,82 (2 H, s), 4,19 (2 H, t), 3,73 (2 H, t), 3,05 (4 H, m), 1,83 (2 H, m), 1,53 (2 H, m). MS (ESI(+)) m/e 559 (M+H).

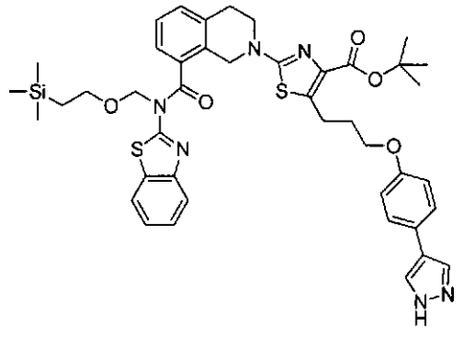
Ejemplo 73

[00522] Síntesis de ácido 5-(3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**73**):



(**73**)

[00523] Etapa 1: Preparación de 5-(3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de ter-butilo (**73A**):



(**73A**)

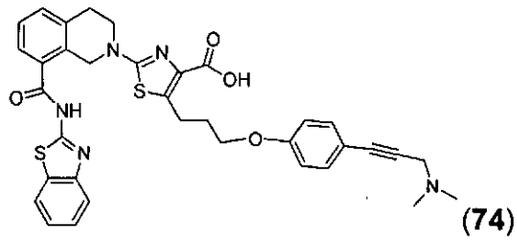
[00524] Una mezcla del compuesto **41A** (90 mg, 0,102 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (29,7 mg, 0,153 mmol), Na_2CO_3 (108 µl, 0,102 mmol) (1M) y $(Ph_3P)_2Cl_2Pd$ (7,15 mg, 10,19 µmol) en EtOH-DME-H_2O (7:3:2, 4 ml) se calentó en un sintetizador de microondas Smith a 120 °C durante 30 min y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash para dar el compuesto **73A**. LCMS (APCI) m/e 824 (M+H).

[00525] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **73**:

[00526] El compuesto **73A** (30 mg) en DCM (1 ml) se trató con HCl 2 N en éter (5 ml) durante 2 días. El precipitado se recogió y se secó para dar el compuesto del título **73**: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 8,09 (2 H, s), 8,02 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,68 (1 H, d), 7,51 (2 H, d), 7,44 - 7,48 (2 H, m), 7,33 - 7,42 (2 H, m), 6,91 (2 H, d), 4,87 (2 H, s), 3,99 (2 H, t), 3,75 (2 H, t), 3,19 (2 H, t), 3,04 (2 H, t); LCMS (APCI) m/e 637 (M+H).

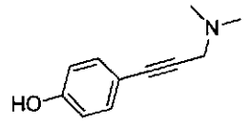
Ejemplo 74

[00527] Síntesis de ácido 2-[8-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-{3-[4-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-fenoxi]-propil}-tiazol-4-carboxílico (**74**)



(**74**)

[00528] Etapa 1 Preparación de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**74**):



(**74A**)

[00529] A una mezcla de 4-yodofenol (750 mg, 3,41 mmol), N,N-dimetilprop-

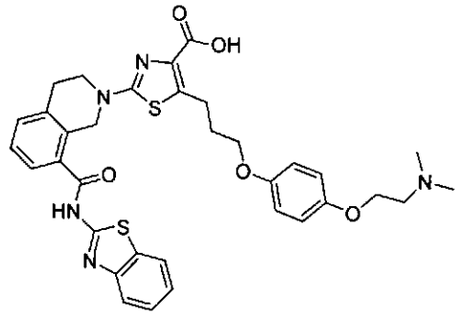
2-in-1-amina (1,090 ml, 10,23 mmol), $(PPh_3)_4Pd$ (192 mg, 0,166 mmol), TEA (1,425 ml, 10,23 mmol) en DMF (12 ml) se añadió yoduro de cobre (I) (97 mg, 0,511 mmol). La mezcla resultante se calentó en un sintetizador de microondas Smith a 100 °C durante 25 min y luego se concentró. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (fase móvil: 0% - 30% de acetonitrilo en solución acuosa al 0,1% de TFA durante 30 min) para proporcionar el compuesto en forma de una sal de TFA: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 10,06 (1 H, s), 7,35 (2 H, d), 6,80 (2 H, d), 4,25 (2 H, s), 2,85 (6 H, s).

[00530] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **74**:

[00531] El compuesto del título **74** se preparó usando el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo **54** reemplazando el compuesto **54A** con el compuesto **74A** en la etapa 2 de Ejemplo 54: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,86 (1 H, s), 10,19 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,33 - 7,50 (6 H, m), 6,95 (2 H, d), 4,83 (2 H, s), 4,29 (2 H, s), 4,02 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,11 - 3,21 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,87 (6 H, s), 1,96 - 2,07 (2 H, m); LCMS (APCI) m/e 652 (M+H).

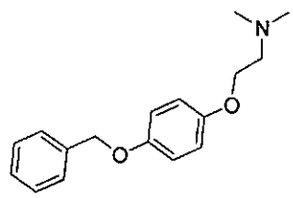
Ejemplo 75

[00532] Síntesis de ácido 2-[8-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-{3-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenoxi]-propil}-tiazol-4-carboxílico (**75**):



(**75**)

[00533] Etapa 1: Preparación de 2-(4-(benciloxi)fenoxi)-N,N-dimetiletanamina (**75A**):

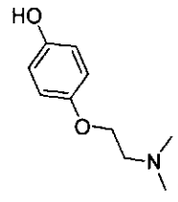


(**75A**)

[00534] El compuesto **75A** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **35A** sustituyendo el compuesto **34D** y el compuesto **31F** con 2-(dimetilamino)etanol y 4-(benciloxi)fenol, respectivamente: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ

7,31-7,44 (m, 5H), 6,84-6,94 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 3,94-3,98 (m, 2H), 2,57 (d, J = 5,93 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H). ESI (+)/MS: 272 $(M+H)^+$.

[00535] Etapa 2: Preparación de 4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenol (**75B**):



(**75B**)

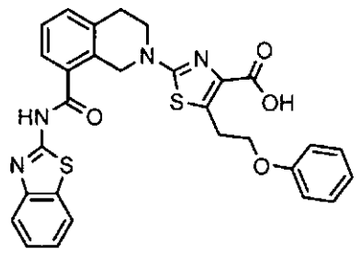
[00536] El compuesto **75B** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **31F** sustituyendo el compuesto **31E** con el compuesto **75A**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,86 (s, 1H), 6,72-6,76 (m, 2H), 6,64-6,68 (m, 2H), 3,92 (d, J = 5,83 Hz, 2H), 2,56 (d, J = 5,83 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H). ESI (+)/MS: 182 $(M+H)^+$.

[00537] Etapa 3: Preparación del compuesto del título **75**:

[00538] El compuesto del título **75** se preparó en forma de una sal de TFA de una manera similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** con el compuesto **75B**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,85 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 7,33-7,50 (m, 4H), 6,86-6,93 (m 4H), 4,83 (s, 2H), 4,21-4,24 (m, 2H), 3,92 (t, J = 6,29 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,15-3,18 (m, 2H), 3,03 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 2,85 (s, 6H), 1,94-2,01 (m, 2H). ESI (+)/MS: 658 $(M+H)^+$.

Ejemplo 76

[00539] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(2-fenoxietil)tiazol-4-carboxílico (**76**):



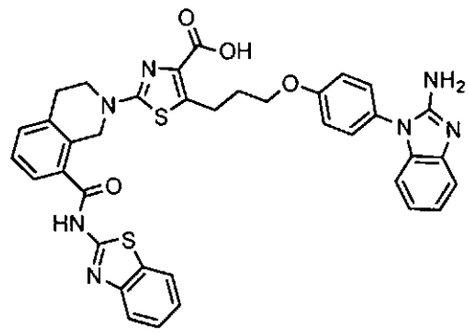
(**76**)

[00540] El compuesto **49D** (51 mg, 0,08 mmol), fenol (11 mg, 0,12 mmol) y trifenilfosfina (31 mg, 0,12 mmol) se combinaron con THF (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Di-ter-butilo azodicarboxilato (21 mg, 0,092 mmol) se añadió y se continuó agitando durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10-50% de EtOAc en hexanos. El material resultante se extrajo en dioxano (2 ml), se trató con HCl (4 N en dioxano)

(0,4 ml, 1,6 mmol) y se calentó a 70 °C durante varias horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El concentrado se extrajo en dioxano (2 ml), se trató con NaOH (acuoso 4 N) (0,2 ml, 0,8 mmol) y se calentó a 50 °C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con HCl 1 N (ac.) para inducir la precipitación del producto. El sólido se filtró, se enjuagó con agua, se suspendió en Et_2O, se filtró, se enjuagó con Et_2O, se suspendió en 1:1 DMSO/MeOH, se filtró y se enjuagó con MeOH para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,88 (1 H, s), 12,66 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,80 (1 H, d), 7,66 (1 H, d), 7,43 (4 H, m), 7,22 (2 H, m), 6,90 (3 H, m), 4,83 (2 H, s), 4,13 (2 H, t), 3,73 (2 H, t), 3,47 (2 H, t), 3,03 (2 H, t). MS (ESI(+)) m/e 557 (M+H).

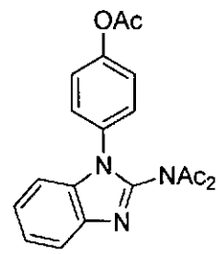
Ejemplo 77

[00541] Síntesis de ácido 5-(3-(4-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**77**):



(**77**)

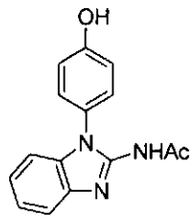
[00542] Etapa 1: Preparación de acetato de 4-(2-(N-acetilacetamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenilo (**77A**):



(**77A**)

[00543] 4-(2-Amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenol (0,113 g, 0,5 mmol) en una mezcla de diclorometano (2 ml) y THF (1 ml) se trató con acetic anhidride (0,47 ml, 5 mmol) y DMAP (0,031 g, 0,25 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado: LCMS m/e 352 (M+H).

[00544] Etapa 2: Preparación de N-(1-(4-hidroxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetamida (**77B**):



(**77B**)

[00545] El compuesto **77A** (176 mg, 0,5 mmol) en MeOH (4 ml) se trató con K_2CO_3 (69,1 mg, 0,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 40 minutos. La mezcla de reacción se concentró para eliminar MeOH, se diluyó con EtOAc y se acidificó hasta pH 5 con solución 1 N de HCl. La mezcla se vertió en un embudo de separación y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **77B** en forma de un sólido blanquecino en 67% de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,26 (1 H, s), 9,84 (1 H, s), 7,63 (1 H, m), 7,20 (5 H, m), 6,93 (2 H, m), 1,94 (3 H, s).

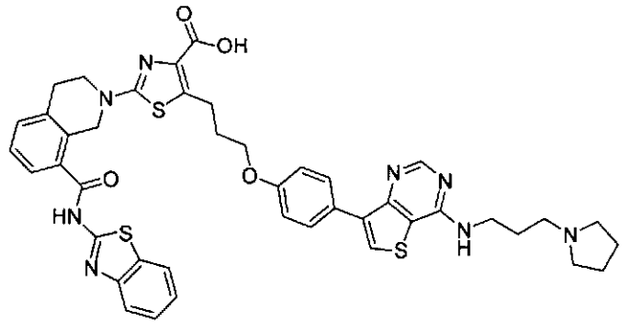
[00546] Etapa 3: Preparación del compuesto del título **77**:

[00547] El compuesto **77B** (32 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 ml) se trató con NaH (60% dispersión oleosa) (12 mg, 0,3 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, el compuesto 2C (63 mg, 0,1 mmol) se añadió y se continuó agitando durante 1 hora. NaH adicional (60% dispersión oleosa) (12 mg, 0,3 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. NaOH (4 N ac.) (0,25 ml, 1 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. HCl (4 N en dioxano) (2,5 ml, 10 mmol) se añadió y la mezcla se calentó a 70 °C durante varias horas. Cuando se mostró que la reacción estaba completa con LCMS, la mezcla de reacción se concentró, HCl 1 N se añadió para inducir cualquier precipitación del producto. El sólido se filtró y se enjuagó con agua. El sólido se suspendió en Et_2O, se filtró y se enjuagó con Et_2O adicional. El sólido se disolvió en 1:1 DMSO/MeOH, se filtró a través de un filtro de jeringa para eliminar las sales sin disolver y las impurezas y se purificó por HPLC (HPLC preparativa en fase inversa se realizó en un sistema de HPLC automatizado Gilson, usando un cartucho prep SymmetryPrep Shield RP18, 250 mm × 21,20 mm i.d., 10 um y una tasa de flujo de 25 mL/min; λ= 214, 245 nm; fase móvil A, 0,1% TFA en H_2O; fase móvil B, CH_3CN; gradiente lineal 20-90% de B en 40 min) para proporcionar el compuesto del título **77** en 31% de rendimiento

en forma de un sólido blanquecino: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,90 (1 H, s), 12,83 (1 H, s), 8,44 (2 H, s), 8,02 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,68 (1 H, d), 7,41 (8 H, m), 7,17 (3 H, m), 6,93 (1 H, d), 4,84 (2 H, s), 4,10 (2 H, t), 3,74 (2 H, t), 3,23 (2 H, m), 3,04 (2 H, t), 2,07 (2 H, m). MS (ESI(+)) m/e 702 (M+H).

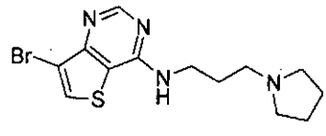
Ejemplo 78

[00548] Síntesis de ácido 2-[8-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-(3-{4-[4-(3-pirrolidin-1-il-propilamino)-tieno[3,2-d]pirimidin-7-il]-fenoxi}-propil)-tiazol-4-carboxílico (**78**):



(**78**)

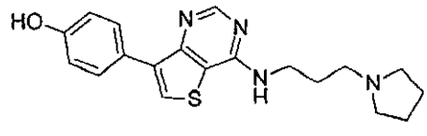
[00549] Etapa 1: Preparación de 7-bromo-N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (**78A**):



(**78A**)

[00550] El compuesto **78A** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **69A** sustituyendo propan-2-amina con 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amine: APCI (+)LC/MS: 342 $(M+H)^+$.

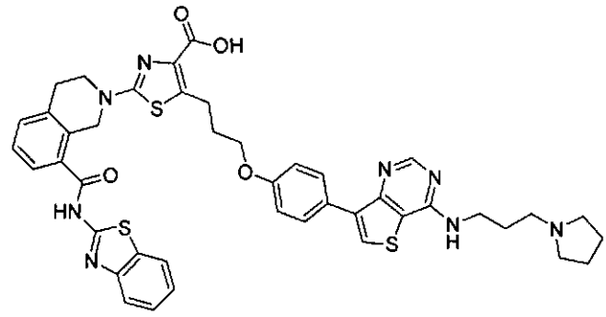
[00551] Etapa 2: Preparación de 4-(4-(3-(pirrolidin-1-il)propilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenol (**78B**):



(**78B**)

[00552] El compuesto **78B** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **34D** sustituyendo el compuesto **34C** y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico con el compuesto **77A** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, respectivamente: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,53 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,68 Hz, 1H), 7,88-7,92 (m, 2H), 6,84-6,87 (m, 2H), 3,58-3,63 (m, 2H), 3,15-3,19 (m, 2H), 1,99-2,09 (m, 2H), 1,91-1,93 (m, 4H). ESI (+)/MS: 355 $(M+H)^+$.

[00553] Etapa 3: Preparación del compuesto del título **78**:

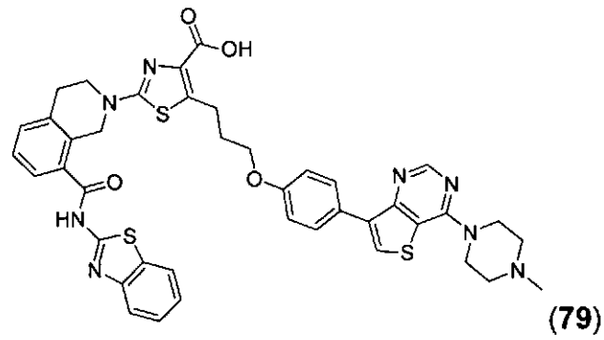


(**78**)

[00554] El compuesto del título **78** se preparó en forma de una sal de TFA de una manera similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** con el compuesto **78B**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,82 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,03-8,07 (m, 1H), 8,01 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,32-7,49 (m, 4H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,04 (t, J = 6,29 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 5,83 Hz, 2H), 3,18-3,24 (m, 4H), 3,01-3,05 (m, 4H), 1,78-2,07 (m, 6H). ESI (+)/MS: 831 $(M+H)^+$.

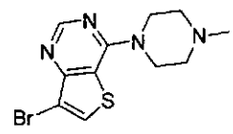
Ejemplo 79

[00555] Síntesis de ácido 2-[8-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-(3-{4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-7-il]-fenoxi}-propil)-tiazol-4-carboxílico (**79**):



(**79**)

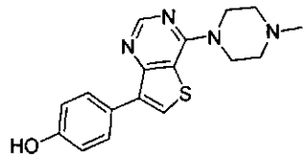
[00556] Etapa 1: Preparación de 7-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[3,2-d]pirimidina (**79A**):



(**79A**)

[00557] El compuesto **79A** se preparó de una manera similar a la síntesis descrita en la etapa 1 del ejemplo 69 sustituyendo propan-2-amina con 1-metilpiperazina: ESI (+)LC/MS: 314 $(M+H)^+$.

[00558] Etapa 2: Preparación de 4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenol (**79B**):



(**79B**)

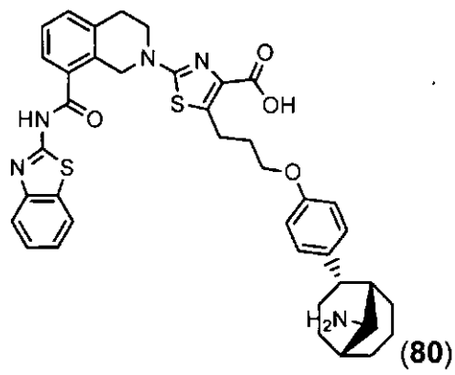
[00559] El compuesto **79B** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **34D** sustituyendo el compuesto **34C** y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico con el compuesto **79A** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, respectivamente: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,56 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,85-7,89 (m, 2H), 6,84-6,88 (m, 2H), 4,06 (br, 4H), 2,91 (br, 4H), 2,53 (s, 3H). ESI (+)/MS: 327 $(M+H)^+$.

[00560] Etapa 3: Preparación del compuesto del título **79**:

[00561] El compuesto del título **79** se preparó en forma de una sal de TFA de una manera similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** con el compuesto **79B**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,86 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,32-7,49 (m, 4H), 7,02 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,78-4,84 (m, 4H), 4,05 (t, J = 6,29 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,57 (br, 6H), 3,18-3,22 (m, 2H), 3,03 (t, J = 5,83 Hz, 2H), 2,87(s, 3H), 2,00-2,09 (m, 2H). ESI (+)/MS: 803 $(M+H)^+$.

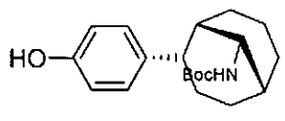
Ejemplo 80

[00562] Síntesis de ácido 5-(3-(4-((1S,2S,5R,9S)-9-aminobiciclo[3,3,1]nonan-2-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**80**):



(**80**)

[00563] Etapa 1: Preparación de (1S,2S,5R,9S)-2-(4-hidroxifenil)biciclo[3,3,1]nonan-9-ilcarbamato de ter-butilo (**80A**):

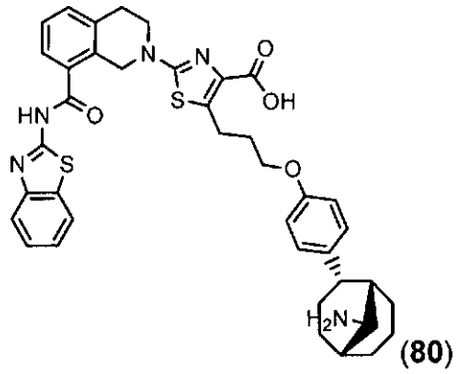


(**80A**)

[00564] La sal de HCl de 4-((1S,2S,5R,9S)-9-aminobiciclo[3,3,1]nonan-2-

il)fenol (92 mg, 0,344 mmol) en THF (2 ml) se trató con dicarbonato de di-ter-butilo (0,088 ml, 0,38 mmol) y Et_3N (0,19 ml, 1,37 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 5% de MeOH en CH_2Cl_2: ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,09 (1 H, s), 7,01 (2 H, m), 6,68 (2 H, m), 3,53 (1 H, m), 3,01 (1 H, m), 2,09 (3 H, m), 1,69 (10 H, m), 1,42 (9 H, s).

[00565] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **80**:



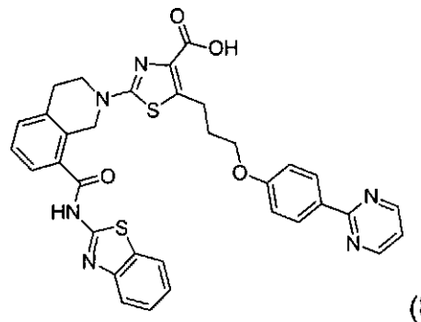
(80)

[00566] (1S,2S,5R,9S)-2-(4-hidroxifenil)biciclo[3,3,1]nonan-9-ilcarbamato de ter-butilo **80A** (40,5 mg, 0,11 mmol) en DMF (1 ml) se trató con NaH (12 mg, 0,3 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, el compuesto **2C** (63 mg, 0,1 mmol) se añadió y se continuó agitando durante 1,5 horas. HCl (4 N HCl en dioxano) (2,5 ml, 10 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego at 60 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se suspendió con HCl 1 N, se filtró, se enjuagó con agua, se suspendió en Et_2O, se filtró y se enjuagó con Et_2O adicional. El sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 5% de MeOH en CH_2Cl_2. El sólido se disolvió en dioxano (2 ml), se trató con NaOH (acuoso 4 N) (0,25 mL, 1 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N para inducir la precipitación de te producto. El sólido se filtró, se enjuagó con agua, se suspendió en Et_2O, se filtró y se enjuagó con Et_2O adicional. El sólido se purificó por HPLC (HPLC preparativa en fase inversa se realizó en un sistema de HPLC automatizado Gilson, usando un cartucho prep SymmetryPrep Shield RP18, 250 mm × 21,20 mm i.d., 10 um y una tasa de flujo de 25 mL/min; λ= 214, 245 nm; fase móvil A, 0,1% TFA en H_2O; fase móvil B, CH_3CN; gradiente lineal 20-90% de

B en 40 min) para proporcionar el compuesto del título **80** en 7% de rendimiento en forma de un sólido blanquecino: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,85 (1 H, s), 12,50 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,97 (2 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,47 (2 H, m), 7,37 (2 H, m), 7,13 (2 H, d), 6,88 (2 H, m), 4,83 (2 H, s), 3,95 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,17 (2 H, m), 3,02 (2 H, m), 2,19 (2 H, m), 1,98 (5 H, m), 1,80 (5 H, m), 1,59 (2 H, m), 1,40 (3 H, m). MS (ESI(+)) m/e 708 (M+H).

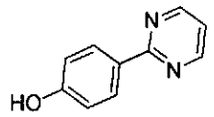
Ejemplo 81

[00567] Síntesis de ácido 2-[8-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-[3-(4-pirimidin-2-il-fenoxi)-propil]-tiazol-4-carboxílico (**81**):



(**81**)

[00568] Etapa 1: Preparación de 4-(pirimidin-2-il)fenol (**81A**):



(**81A**)

[00569] El compuesto **81A** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **34D** sustituyendo el compuesto **34C** y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico con 2-bromopirimidina y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, respectivamente: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,92 (s, 1H), 8,80 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 8,22-8,26 (m, 2H), 7,31 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 6,89-6,89 (m, 2H).

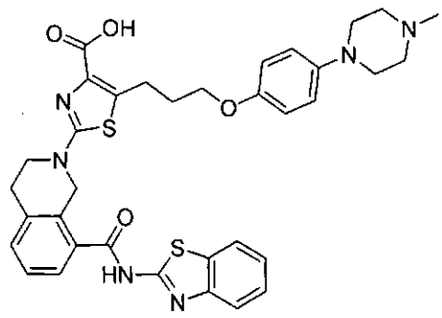
[00570] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **81**:

[00571] El compuesto del título **81** se preparó en forma de una sal de TFA de una manera similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** con el compuesto **81A**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,83 (d, J = 4,88 Hz, 2H), 8,32 (d, J = 8,85 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 4,88 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,34-7,49 (m, 5H), 7,04 (d, J = 8,85 Hz, 2H), 4,84 (s,2H), 4,07 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 3,18-3,12 (m, 2H), 3,03 (t, J = 5,64 Hz, 2H), 2,01-2,07 (m, 2H). ESI (+)/MS: 649 $(M+H)^+$.

Ejemplo 82

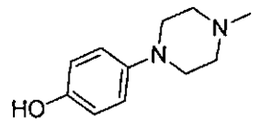
[00572] Síntesis de ácido 2-[8-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenoxi]-propil}-tiazol-4-carboxílico

(**82**):



(**82**)

[00573] Etapa 1: Preparación de **4**-(4-metilpiperazin-1-il)fenol (**82A**):



(**82A**)

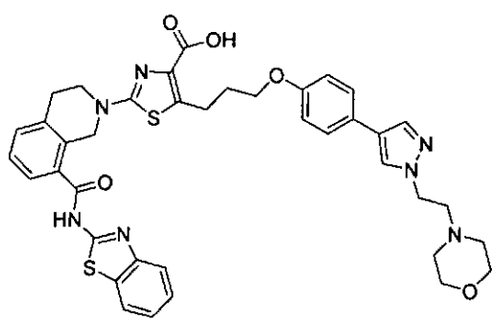
[00574] El compuesto **82A** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **62A** sustituyendo el compuesto **42C** y fenilpiperazina con paraformalhído y 4-(piperazin-1-il)fenol, respectivamente: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 6,74-6,78 (m, 2H), 6,61-6,65 (m, 2H), 2,93-2,95 (m, 4H), 2,41-2,44 (m, 4H), 2,22 (s, 3H). ESI (+)/MS: 193 $(M+H)^+$.

[00575] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **82**:

[00576] El compuesto del título **82** se preparó en forma de una sal de TFA de una manera similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** con el compuesto **82A**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,90 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,35-7,50 (m, 4H), 6,90-6,92 (m, 2H), 6,82-6,85 (m, 2H), 4,83 (s,2H), 3,91 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 3,14-3,17 (m, 2H), 3,03 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 2,82-2,86 (m, 5H), 1,94-2,00 (m, 2H). ESI (+)/MS: 669 $(M+H)^+$.

Ejemplo 83

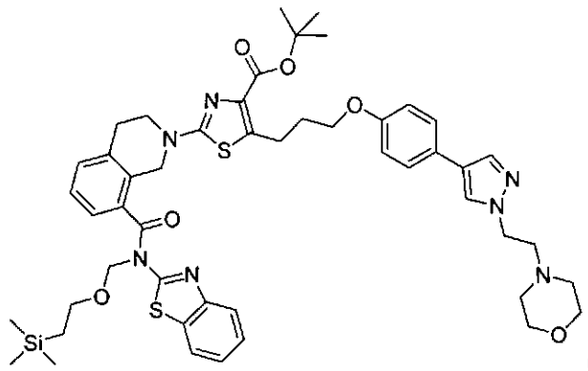
[00577] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**83**):



(**83**)

[00578] Etapa 1: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-

(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxilato de ter-butilo (**83A**):



(**83A**)

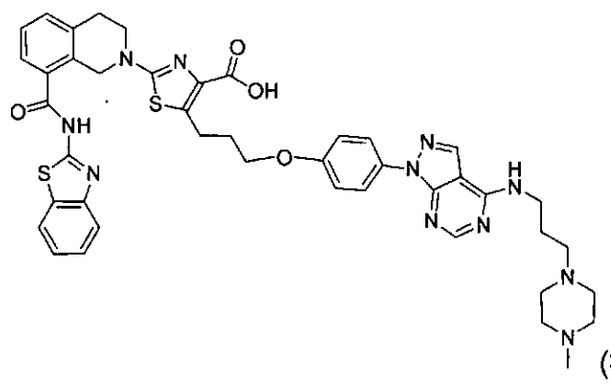
[00579] El compuesto **83A** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 1 de Ejemplo **73** reemplazando el 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol con 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina: LCMS (APCI) m/e 936 (M+H).

[00580] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **83**:

[00581] El compuesto del título **83** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 2 de Ejemplo **73** reemplazando el compuesto **73A** con el compuesto **83A**: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,87 (1 H, s), 8,12 (1 H, s), 8,02 (1 H, d), 7,89 (1 H, s), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,33 - 7,50 (6 H, m), 6,91 (2 H, d), 4,84 (2 H, s), 4,52 (2 H, t), 3,98 (2 H, t), 3,77 - 3,93 (2 H, m), 3,73 (2 H, t), 3,51 - 3,65 (2 H, m), 3,40 - 3,50 (2 H, m), 3,13 - 3,25 (6 H, m), 3,03 (2 H, t), 1,95 - 2,07 (2 H, m); LCMS (APCI) 751 (M+H).

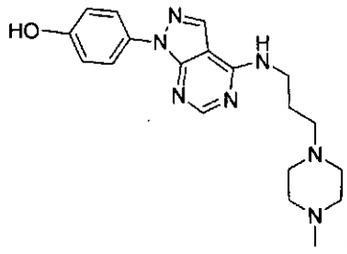
Ejemplo 84

[00582] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**84**):



(**84**)

[00583] Etapa 1: Preparación de 4-(4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenol (**84A**):



(**84A**)

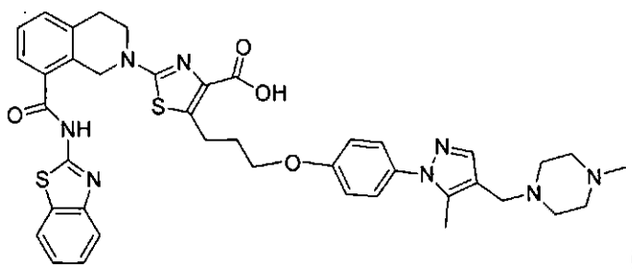
[00584] El compuesto del título **84A** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 44 reemplazando el isopropilamina con 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina; LCMS (APCI) m/e 368 (M+H).

[00585] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **84**:

[00586] El compuesto del título **84** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 2 de Ejemplo 54 reemplazando el compuesto **54A** con el compuesto **84A**. ^{1}H RMN (500 MHz, PIRIDIN-D_5) δ ppm 8,69 (1 H, s), 8,44 - 8,50 (1 H, m), 8,41 (2 H, d), 8,31 (1 H, s), 7,95 (1 H, d), 7,89 (1 H, d), 7,78 (1 H, dd), 7,43 (1 H, t), 7,25 - 7,31 (3 H, m), 7,14 (2 H, d), 5,15 (2 H, s), 4,09 (2 H, t), 3,76 - 3,84 (4 H, m), 3,48 (2 H, t), 2,90 (2 H, t), 2,71 (8 H, dd), 2,61 (2 H, t), 2,38 (3 H, s), 2,14 - 2,23 (2 H, m), 1,93 - 2,00 (2 H, m).

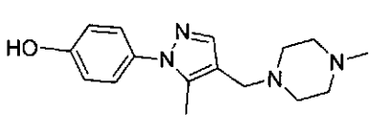
Ejemplo 85

[00587] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(5-metil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**85**):



(**85**)

[00588] Etapa 1: Preparación de 4-(5-metil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)fenol (**85A**):



(**85A**)

[00589] A una solución de 1-(4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (232 mg, 1,073 mmol) en DCE (3,5 ml) se añadió 1-metilpiperazina (0,119 ml, 1,073 mmol) y triacetoxiborhidruro de sodio (455 mg, 2,146 mmol). La reacción se agitó durante la noche y se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se

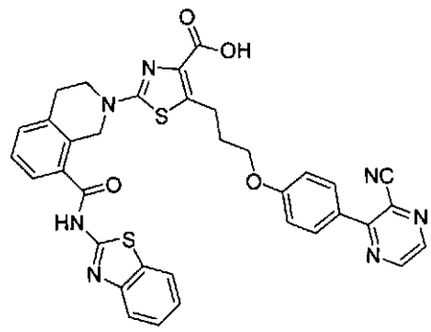
secó sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo en tetrametilensulfona (5 ml) se trató con yodotrimetilsilano (1,327 ml, 9,32 mmol) a 80 °C durante la noche y se enfrió. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó por HPLC en fase inversa (fase móvil: 0% - 30% de acetonitrilo en solución acuosa al 0,1% de TFA durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de TFA; LCMS (APCI) m/e 287 (M+H).

[00590] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **85**:

[00591] El compuesto del título **85** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 2 de Ejemplo 54 reemplazando el compuesto **54A** con el compuesto **85A**: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,87 (1 H, s), 8,02 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,57 (1 H, d), 7,43 - 7,51 (2 H, m), 7,33 - 7,41 (4 H, m), 7,01 - 7,07 (2 H, m), 4,84 (2 H, s), 4,04 (2 H, t), 3,97 (2 H, s), 3,68 - 3,79 (4 H, m), 3,46 - 3,53 (2 H, m), 3,12 - 3,26 (7 H, m), 3,04 (4 H, t), 2,76 (2 H, s), 2,25 (3 H, s).

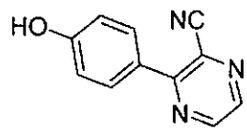
Ejemplo 86

[00592] Síntesis de ácido 2-[8-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-{3-[4-(3-ciano-pirazin-2-il)-fenoxi]-propil}-tiazol-4-carboxílico (**86**):



(86)

[00593] Etapa 1: Preparación de 3-(4-hidroxifenil)pirazin-2-carbonitrilo (**86A**):



(86A)

[00594] El compuesto **86A** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **34D** sustituyendo el compuesto **34C** y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico con 3-cloropirazin-2-carbonitrilo y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, respectivamente: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 10,14 (s, 1H), 8,95 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 7,83-7,85 (m, 2H), 6,95-6,99 (m, 2H). ESI (+)/MS: 211 $(M+H)^+$.

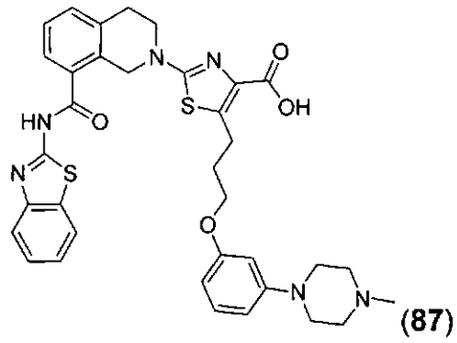
[00595] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **86**:

[00596] El compuesto del título **86** se preparó en forma de una sal de TFA de

una manera similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** con el compuesto **86A**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,96 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,98 Hz, 2H), 7,90-7,93 (d, J = 7,98 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,67 (d J = 7,67 Hz, 1H), 7,33-7,49 (m, 4H), 7,11-7,15 (m, 2H), 4,84 (s,2H), 4,1 (t, J = 6,29 Hz, 2H), 3,70-3,74 (m, 2H), 3,19-3,23 (m, 2H), 3,03 (t, J = 5,83 Hz, 2H), 2,02-2,09 (m, 2H). ESI (+)/MS: 674 $(M+H)^+$.

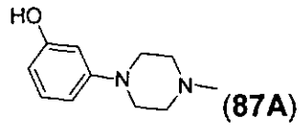
Ejemplo 87

[00597] Síntesis de ácido 2-[8-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenoxi]-propil}-tiazol-4-carboxílico (**87**):



(87)

[00598] Etapa 1: Preparación de 3-(4-metilpiperazin-1-il)fenol (**87A**):



(87A)

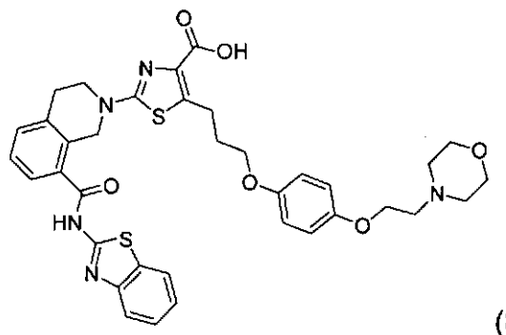
[00599] El compuesto **87A** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **62A** sustituyendo el compuesto **45C** y fenilpiperazina con paraformaldehído y 3-(piperazin-1-il)fenol, respectivamente: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,07 (s, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 6,36 (d, J = 8,13, 2,4 Hz, 2H), 8,28-8,29 (m, 1H), 6,18-6,21 (m, 1H), 3,04-3,07 (m, 4H), 2,41-2,43 (m, 4H), 2,21 (s, 3H). ESI (+)/MS: 193 $(M+H)^+$.

[00600] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **87**:

[00601] El compuesto del título **87** se preparó en forma de una sal de TFA de una manera similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** con el compuesto **87A**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,85 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,98 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,34-7,50 (m, 4H), 7,12 (t, J = 8,13 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,13, 2,3 Hz, 1H), 6,50 (t, J = 2,15 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 8,29, 2,15 Hz, 1H), 4,83 (s,2H), 3,96 (t, J = 6,29 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 5,83 Hz, 2H), 3,10-3,18 (m, 5H), 3,03 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 2,90-2,98 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,95-2,02 (m, 2H). ESI (+)/MS: 669 $(M+H)^+$.

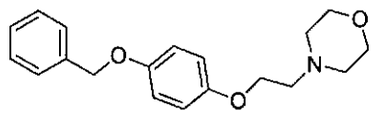
Ejemplo 88

[00602] Síntesis de ácido 2-[8-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-{3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenoxi]-propil}-tiazol-4-carboxílico (**88**):



(**88**)

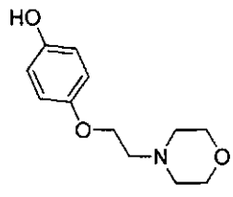
[00603] Etapa 1: Preparación de 4-(2-(4-(benciloxi)fenoxi)etil)morfolina (**88A**):



(**88A**)

[00604] El compuesto **88A** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **35A** sustituyendo el compuesto **34B** y el compuesto **31F** con 2-morfolinoetanol y 4-(benciloxi)fenol, respectivamente: ESI (+)LC/MS: 314 $(M+H)^+$.

[00605] Etapa 2: Preparación de 4-(2-morfolinoetoxi)fenol (**88B**):



(**88B**)

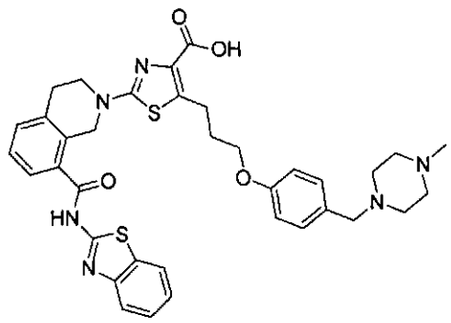
[00606] El compuesto **88B** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **31F** sustituyendo el compuesto **31E** con el compuesto **88A**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,84 (s, 1H), 6,72-6,75 (m, 2H), 6,64-6,67 (m, 2H), 3,96 (d, J = 5,83 Hz, 2H), 3,55-3,58 (m 4H), 2,63 (d, J = 5,83 Hz, 2H), 2,42-2,46 (m, 4H). ESI (+)/MS: 224 $(M+H)^+$.

[00607] Etapa 3: Preparación del compuesto del título **88**:

[00608] El compuesto del título **88** se preparó en forma de una sal de TFA de una manera similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** con el compuesto **88B**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,86 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,98 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 6,86-6,94 (m, 4H), 4,83 (s,2H), 4,25-4,27 (m, 2H), 3,91-4,02 (m, 4H), 3,73 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,14-3,22 (m, 4H), 3,03 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 1,94-2,01 (m, 2H). ESI (+)/MS: 700 $(M+H)^+$.

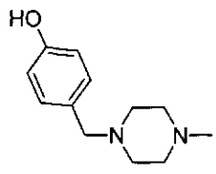
Ejemplo 89

[00609] Síntesis de ácido 2-[8-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenoxi]-propil}-tiazol-4-carboxílico (**89**):



(**89**)

[00610] Etapa 1: Preparación de 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenol (**89A**)



(**89A**)

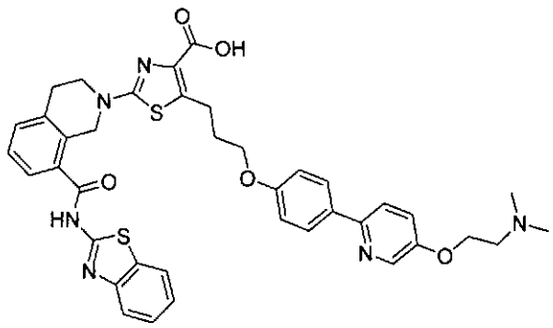
[00611] El compuesto **89A** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **62A** sustituyendo el compuesto **45C** y fenilpiperazina con 4-hidroxibenzaldehído y 1-metilpiperazina, respectivamente: ESI (+)/MS: 207 $(M+H)^+$.

[00612] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **89**:

[00613] El compuesto del título **89** se preparó en forma de una sal de TFA de una manera similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** con el compuesto **89A**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,03 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 7,34-7,50 (m, 4H), 7,28 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 6,93 (d, J= 8,59 Hz, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,98 (d, J= 6,29 Hz, 2H), 3,16-3,19 (m, 4H), 3,03 (t, J = 5,83 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,97-2,03 (m, 2H). ESI (+)/MS: 683 $(M+H)^+$.

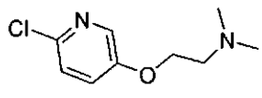
Ejemplo 90

[00614] Síntesis de ácio 2-[8-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-(3-{4-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-piridin-2-il]-fenoxi}-propil)-tiazol-4-carboxílico (**90**):



(**90**)

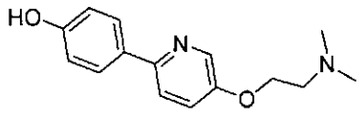
[00615] Etapa 1: Preparación de 2-(6-cloropiridin-3-iloxi)-N,N-dimetiletanamina (**90A**):



(**90A**)

[00616] El compuesto **90** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **35A** sustituyendo el compuesto **34C** y el compuesto **31F** con 2-(dimetilamino)etanol y 6-cloropiridin-3-ol, respectivamente.

[00617] Etapa 2: 4-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)fenol (**90B**):



(**90B**)

[00618] El compuesto **90B** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **34D** sustituyendo el compuesto **34C** y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico con el compuesto **90A** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, respectivamente: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,56 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,41 (dd, J = 8,59, 2,76 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 5,68 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 5,68 Hz, 2H), 2,22 (s, 6H). ESI (+)/MS: 258 $(M+H)^+$.

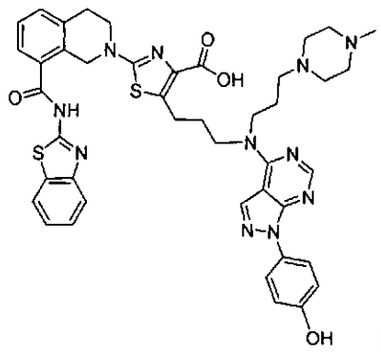
[00619] Etapa 3: Preparación del compuesto del título **90**:

[00620] El compuesto del título **90** se preparó en forma de una sal de TFA de una manera similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** con el compuesto **90B**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,60 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,37 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,33-7,51 (m, 5H), 6,99 (d, J= 8,9 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,42-4,45 (m, 2H), 4,04 (d, J= 6,29 Hz, 2H), 3,83 (d, J = 5,83 Hz, 1H), 3,55 (br, 2H), 3,16-3,21 (m, 2H), 3,03 (t, J = 5,83 Hz, 2H), 2,89 (s, 6H), 1,99-2,07 (m, 2H). ESI (+)/MS: 735 $(M+H)^+$.

Ejemplo 91

[00621] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-

dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-((1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)propil)tiazol-4-carboxílico (**91**):

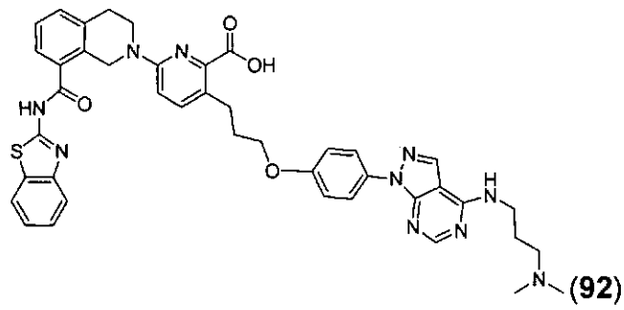


(**91**)

[00622] A una solución compuesto **84A** (50 mg, 0,136 mmol) en DMF (5 ml) se añadió hidruro de sodio (27,2 mg, 0,680 mmol) (60%). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y el compuesto **2C** (77 mg, 0,122 mmol) se añadió. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y metanol (3 ml), NaOH al 10% y agua (1 ml) se añadieron. La mezcla se agitó durante la noche, se acidificó con TFA y se concentraron. El residuo se disolvió en una mezcla de DMSO-metanol y se purificó por HPLC en fase inversa (fase móvil: 0% - 60% de acetonitrilo en solución acuosa al 0,1% de TFA durante 60 min) para proporcionar el compuesto del título **91** en forma de una sal de TFA: ^{1}H RMN (500 MHz, PIRIDIN-D_5) δ ppm 8,62 (1 H, s), 8,41 (1 H, s), 8,35 (2 H, d), 7,94 (1 H, d), 7,89 (1 H, d), 7,77 - 7,81 (1 H, m), 7,43 (1 H, t), 7,24 - 7,33 (5 H, m), 5,15 (2 H, s), 3,93 - 4,01 (2 H, m), 3,87 (2 H, d), 3,81 (2 H, t), 3,45 (2 H, t), 2,92 (2 H, t), 2,79 - 2,85 (4 H, m), 2,62 - 2,69 (4 H, m), 2,42 - 2,47 (5 H, m), 2,18 - 2,28 (2 H, m), 1,89 - 1,98 (2 H, m); LCMS (APCI) m/e 844 (M+H).

Ejemplo 92

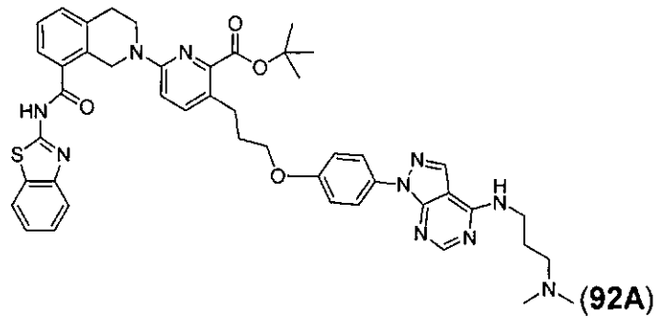
[00623] Síntesis de ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(4-(3-(dimetilamino)propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)picolínico (**92**):



(**92**)

[00624] Etapa 1: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(4-(3-(dimetilamino)propilamino)-1H-

pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)picolinato de ter-butilo (**92A**):



(**92A**)

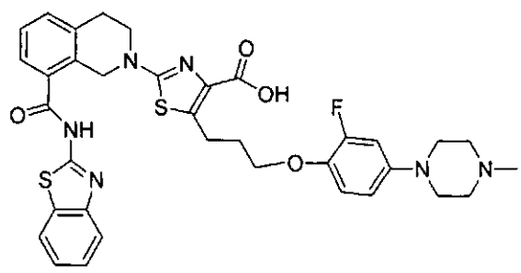
[00625] A una solución del compuesto **54A** (100 mg, 0,320 mmol) en DMF (5 ml) se añadió hidruro de sodio (60%, 38,4 mg, 0,960 mmol). La reacción se agitó durante 10 min y el compuesto **96D** (168 mg, 0,256 mmol) se añadió. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y se purificó por HPLC en fase inversa (fase móvil: 0% - 70% de acetonitrilo en solución acuosa al 0,1% de TFA durante 70 min) para proporcionar el compuesto del título **92A** en forma de una sal de TFA. LCMS (APCI) m/e 839 (M+H).

[00626] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **92**:

[00627] El compuesto **92A** (90 mg, 0,107 mmol) y trietilsilano (37,4 mg, 0,322 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (3 ml, 38,9 mmol) durante 4 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa (fase móvil: 0%-60% de acetonitrilo en solución acuosa al 0,1% de TFA durante 70 min) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de TFA: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,82 (1 H, s), 9,37 (1 H, s), 8,55 (1 H, t), 8,34 (1 H, d), 8,03 (1 H, d), 7,96 - 8,01 (2 H, m), 7,79 (1 H, d), 7,55 - 7,63 (2 H, m), 7,44 - 7,50 (2 H, m), 7,39 - 7,43 (1 H, m), 7,35 (2 H, t), 7,05 - 7,09 (2 H, m), 6,97 (1 H, d), 4,93 (2 H, s), 3,99 (2 H, q), 3,87 (2 H, t), 3,43 - 3,70 (2 H, m), 3,12 - 3,18 (2 H, m), 2,99 (2 H, t), 2,82 - 2,87 (2 H, m), 2,80 (6 H, s), 1,91 - 2,05 (4 H, m). LCMS (APCI) 783 (M+H).

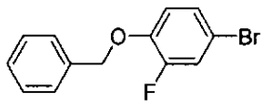
Ejemplo 93

[00628] Síntesis de ácido 2-[8-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-{3-[2-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenoxi]-propil}-tiazol-4-carboxílico (**93**):



(**93**)

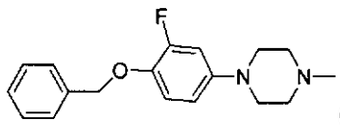
[00629] Etapa 1: Preparación de 1-(benciloxi)-4-bromo-2-fluorobenceno (**93A**):



(**93A**)

[00630] 4-bromo-2-fluorofenol (2,557 g, 13,39 mmol) y (bromometil)benceno (1,590 ml, 13,39 mmol) en DMF (20 ml) se trataron con K_2CO_3 (3,70 g, 26,8 mmol) durante la noche. La reacción luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el compuesto del título. LCMS (APCI) m/e 282 (M+H).

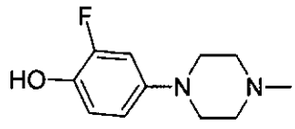
[00631] Etapa 2: Preparación de 1-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-4-metilpiperazina (**93B**):



(**93B**)

[00632] Un vial secado en horno se cargó con t-BuONa (360 mg, 3,75 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (51,5 mg, 0,056 mmol) y (S)-BINAP (105 mg, 0,169 mmol). Tolueno (5 ml), Ejemplo 93A (527 mg, 1,875 mmol) y 1-metilpiperazina (416 µl, 3,75 mmol) se añadieron. La mezcla resultante se purgó con nitrógeno y el vial se selló y se calentó a 80 °C durante la noche. La reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa (fase móvil: 0% - 50% de acetonitrilo en solución acuosa al 0,1% de TFA durante 40 min) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de TFA: LCMS (APCI) m/e 301 (M+H).

[00633] Etapa 3: Preparación de 2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenol (**93C**):



(**93C**)

[00634] El compuesto **93B** (230 mg, 0,766 mmol) en MeOH (5 ml) se trató con 10% Pd/C (48 mg, 0,045 mmol) bajo una atmósfera de H_2 durante la noche. El material insoluble se eliminó por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (fase móvil: 0% - 30% de acetonitrilo en solución acuosa al 0,1% de TFA durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de TFA: LCMS (APCI) m/e 211 (M+H).

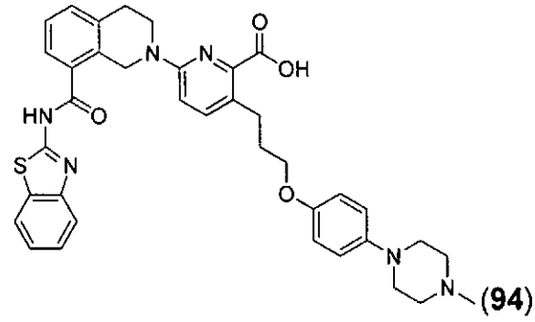
[00635] Etapa 4: Preparación del compuesto del título **93**:

[00636] El compuesto del título **92** se preparó usando el mismo

procedimiento descrito en la etapa 2 de Ejemplo 54 reemplazando el compuesto **54A** con el compuesto **93**: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,85 (1 H, s), 9,64 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,43 - 7,51 (2 H, m), 7,33 - 7,42 (2 H, m), 7,03 (1 H, t), 6,92 (1 H, dd), 6,70 (1 H, dd), 4,83 (2 H, s), 3,98 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,40 - 3,55 (2 H, m), 3,33 - 3,39 (2 H, m), 3,09 - 3,20 (4 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,85 - 2,95 (2 H, m), 2,84 (3 H, s), 1,93 - 2,02 (2 H, m). LCMS (APCI) m/e 687 (M+H).

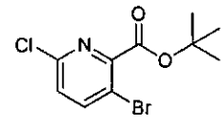
Ejemplo 94

[00637] Síntesis de ácido 6-[8-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenoxi]-propil}-piridin-2-carboxílico (**94**):



(**94**)

[00638] Etapa 1: Preparación de 3-bromo-6-cloropicolinato de ter-butilo (**94A**):



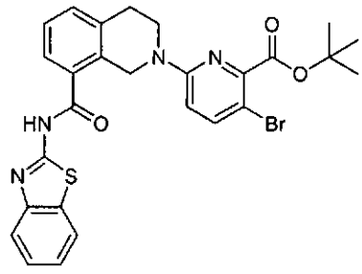
(**94A**)

[00639] Cloruro de tosilo (7,7 g, 40,4 mmol) se añadió a una solución de ácido 2-cloro-5-bromopicolínico (4 g, 17 mmol) y piridina (9,2 mL, 114 mmol) en 33 mL de t-BuOH a 0 °C. La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Luego se añadió $NaHCO_3$ (sat.) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4. La evaporación del solvente orgánico dio como resultado el compuesto deseado **94A**, que se usa en la siguiente etapa sin ulterior purificación: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,27 (1 H, d), 7,63 (1 H, d), 1,57 (9 H, s).

[00640] Etapa 2: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-bromopicolinato de ter-butilo (**94B**):

202

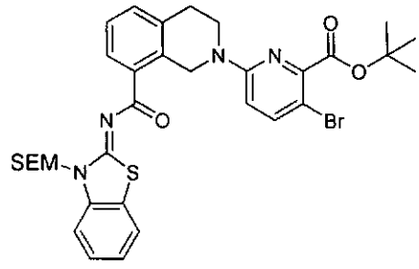
203



(**94B**)

[00641] Cs_2CO_3 (4,1 g, 12,6 mmol) y tamices 4Å se secaron a alto vacío a 150 °C durante 6 a 10 horas antes de iniciar la reacción. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el compuesto 94A (0,736g, 2,53 mmol) y el compuesto **1B** (1,62 g, 3 mmol) se transfirieron al recipiente de reacción y la atmósfera se purgó con nitrógeno. 12 mL de DMA anhidra luego se añadieron y la reacción se agitó a 120 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción enfriada luego se diluyó con acetato de etilo y ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se lavó tres veces con ácido cítrico, una vez con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La concentración dio una película / espuma anaranjada. La purificación en Flash Master (SiO_2, acetato de etilo/éter de petróleo 0:100 a 40:60) dio como resultado un sólido blanco (1,15 g, 80 % de rendimiento): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,84 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,77 (2 H, m), 7,58 (1 H, d), 7,40 (4 H, m), 6,86 (1 H, d), 4,92 (2 H, s), 3,78 (2 H, t), 3,01 (2 H, t), 1,34 (9 H, s).

[00642] Etapa 3: Preparación de 3-bromo-6-(8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de (Z)-ter-butilo (**94C**):

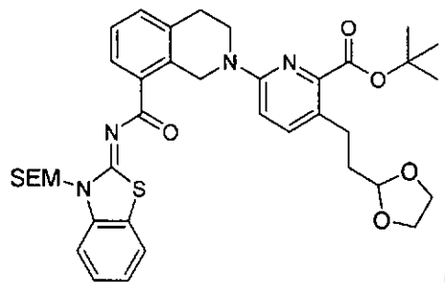


(**94C**)

[00643] El compuesto **94B** (350 mg, 0,62 mmol) se disolvió en THF. NEt_3 (127 µL, 0,91 mmol) y SEMCl (135 µL, 0,74 mmol) se añadieron sucesivamente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se concentró. El residuo se extrajo en acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4. Después de concentrar, el residuo se purificó por cromatografía flash usando flash master: SiO_2, acetato de etilo/éter de petróleo 0:100 a 30:70. Un sólido espumoso amarillo pálido **94B** se obtuvo en

forma de una mezcla de dos isómeros inseparables (276 mg, 64%).

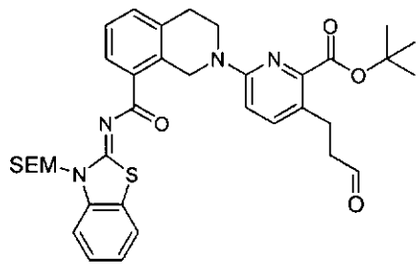
[00644] Etapa 4: Preparación de 3-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-6-(8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de (Z)-ter-butilo (**94D**):



(94D)

[00645] Una mezcla del compuesto **94C** (2,97 g, 4,27 mmol), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,35 g, 0,854 mmol) y acetato de paladio (0,096 g, 0,427 mmol) en THF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A esta solución se añadió bromuro 0,5 M de (2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)zinc (II) bromide 17,08 mL, 8,54 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. A la solución se añadieron 2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (170 mg), acetato de paladio (42 mg) y bromuro de (2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)zinc (II) (15 mL). La mezcla resultante se agitó durante otras 6 horas y se concentraron. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con 7:3/hexanos:EtOAc para obtener 2,75 g del producto deseado **94D** que es una mezcla de dos isómeros. APCI (+) LC/MS: 717 $(M+H)^+$.

[00646] Etapa 5: Preparación de 3-(3-oxopropil)-6-(8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de (Z)-ter-butilo (**94E**):

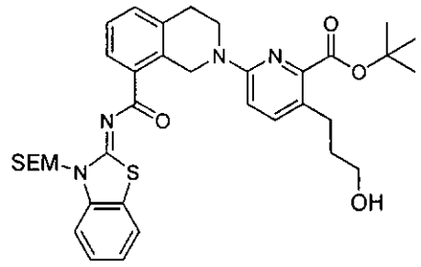


(94E)

[00647] El compuesto **94D** (1,47 g) se disolvió en THF (30 mL). A esta solución se añadió HCl al 5% (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a 48 °C durante 90 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con solución sat. de $NaHCO_3$ hasta que no se liberó más CO_2. La solución se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en EtOAc y se trató con agua (100 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo

con más EtOAc (tres veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó con cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 7:3/Hex:EtOAc para dar 1,10 g del compuesto del título **94E** (80%): APCI (+)LC/MS: 673 $(M+H)^+$.

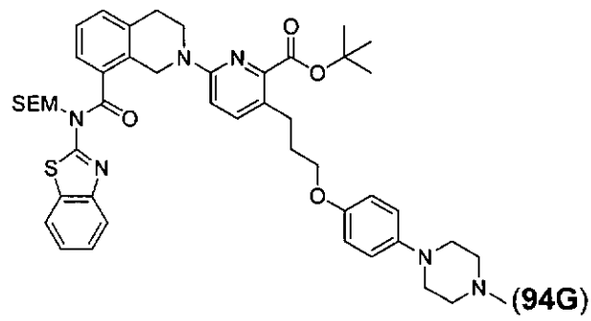
[00648] Etapa 6: Preparación de 3-(3-hidroxipropil)-6-(8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de (Z)-ter-butilo (**94F**):



(**94F**)

[00649] El compuesto **94E** (0,91 g, 1,351 mmol) en THF (30 mL) y metanol (5 mL) se trató con $NaBH_4$ (0,102 g, 2,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se redisolvió en EtOAc y se trató con agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con más EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash para dar 0,75 g del compuesto del título **94F** (82%): APCI (+)LC/MS: 675 $(M+H)^+$.

[00650] Etapa 7: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)picolinato de ter-butilo (**94G**):



(**94G**)

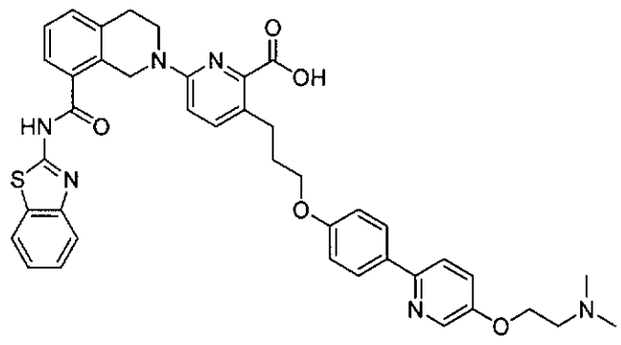
[00651] El compuesto del título **94G** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **35A** sustituyendo el compuesto **34D** y el compuesto **31F** con el compuesto **94F** y el compuesto **82A**, respectivamente: ESI (+) LC/MS: 849 $(M+H_2O-NH_4)^+$.

[00652] Etapa 7: Preparación del compuesto del título **94**:

[00653] El compuesto **94G** (0,012 g) en dioxano (2 mL) se trató con HCl 4 N en dioxano (2 mL) y metanol (0,5 mL). La solución se agitó a 60 °C durante 6 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por HPLC prep para dar el compuesto del título **94** en forma de una sal de TFA: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,85 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 9,70 (d, J = 9,46 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,34-7,50 (m, 4H), 6,96 (d, J= 8,54 Hz, 1H), 6,90-6,93 (m, 2H),6,81-6,84 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,85-3,87 (m, 4H), 3,62-3,64 (m, 2H), 3,12-3,18 (m, 2H), 2,98 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,79-2,86 (m, 7H), 1,86-1,93 (m, 2H), 1,26-1,28 (m, 2H). ESI (+)LC/MS: 663 $(M+H)^+$.

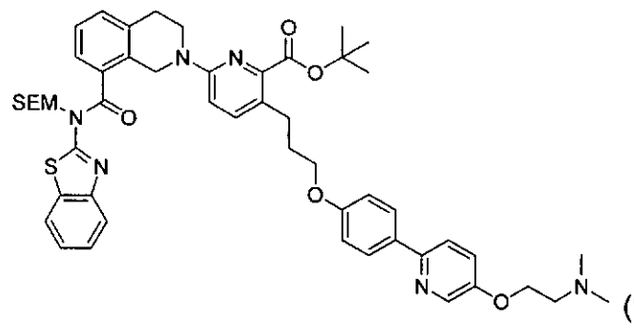
Ejemplo 95

[00654] Síntesis de ácido 6-[8-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-(3-{4-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-piridin-2-il]-fenoxi}-propil)-piridin-2-carboxílico (**95**):



(**95**)

[00655] Etapa 1: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)fenoxi)propil)picolinato de ter-butilo (**95A**):



(**95A**)

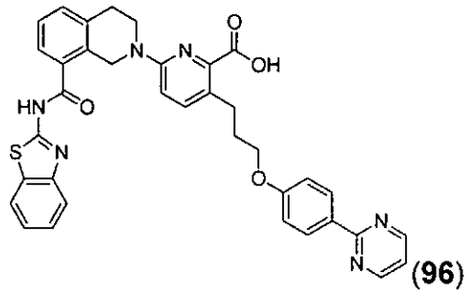
[00656] El compuesto **95A** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **35A** sustituyendo el compuesto **34D** y el compuesto **31F** con el compuesto **94F** y el compuesto **90B**, respectivamente: ESI (+)LC/MS: 915 $(M+H_2O-NH_4)^+$.

[00657] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **95**:

[00658] El compuesto del título **95** se preparó de una manera similar a la síntesis de Ejemplo **94** sustituyendo el compuesto **94G** con el compuesto **95A**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,80 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,39 (d, J = 3,07 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,33-7,61 (m, 7H), 6,96-7,00 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,43-4,45 (m, 2H), 3,99 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,69 (d, J = 5,98 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 5,83 Hz, 2H), 2,82-2,89 (m, 8H), 1,93-2,01 (m, 2H). ESI (+)/MS: 729 $(M+H)^+$.

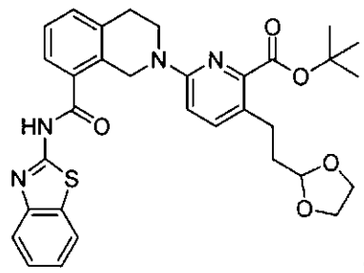
Ejemplo 96

[00659] Síntesis de ácido 6-[8-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-[3-(4-pirimidin-2-il-fenoxi)-propil]-piridin-2-carboxílico (**96**):



(**96**)

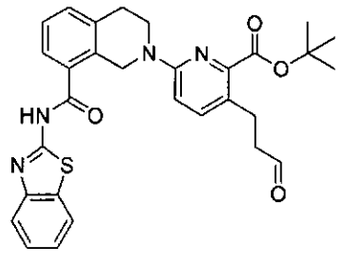
[00660] Etapa 1: Preparación de 3-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de ter-butilo (**96A**):



(**96A**)

[00661] Una mezcla del compuesto **94B** (8,0 g, 14,15 mmol), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (1,162 g, 2,83 mmol) y acetato de paladio (0,318 g, 1,415 mmol) en THF (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A esta solución se añadió bromuro 0,5 M de (2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)zinc (II) (56,6 mL, 28,3 mmol) por medio de un embudo adicional gota a gota a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. El solvente se eliminó y el residuo se cargó en una columna de sílice y se eluyó con 7:3/hexanos: EtOAc para dar 7,58 g del producto deseado **96A**: APCI (+)LC/MS: 587 $(M+H)^+$.

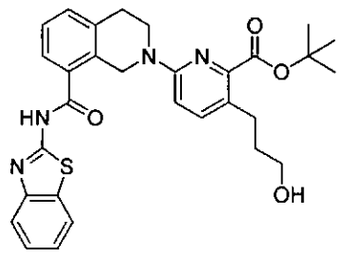
[00662] Etapa 2: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-oxopropil)picolinato de ter-butilo (**96B**):



(**96B**)

[00663] El compuesto **96A** (7,58 g) se disolvió en THF (120 mL). A esta solución se añadió HCl acuoso al 5% (100 mL). La mezcla de reacción se calentó a 48 °C durante 90 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con solución sat. de $NaHCO_3$ hasta que no se liberó más CO_2. La solución se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en EtOAc y se trató con agua (500 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con más EtOAc (tres veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó con cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 7:3/Hex:EtOAc para dar 5,5 g del compuesto del título **96B** (78%): APCI (+)LC/MS: 543 $(M+H)^+$.

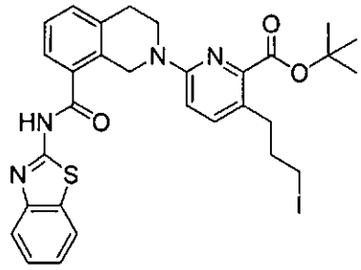
[00664] Etapa 3: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-hidroxipropil)picolinato de ter-butilo (**96C**):



(**96C**)

[00665] El compuesto **96B** (5,5 g, 10,14 mmol) en THF (100 mL) y metanol (20 mL) se trató $NaBH_4$ (0,767 g, 20,28 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se redisolvió en EtOAc y se trató con agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con más EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash para dar 5,13 g del compuesto del título **96C** (93%): APCI (+)LC/MS: 545 $(M+H)^+$.

[00666] Etapa 4: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-yodopropil)picolinato de ter-butilo (**96D**):



(**96D**)

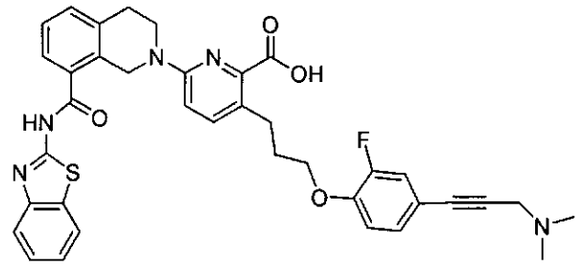
[00667] El compuesto **96D** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **98A** sustituyendo el compuesto **94F** con el compuesto **96C**; APCI (+)LC/MS: 655 $(M+H)^+$.

[00668] Etapa 5: Preparación del compuesto del título **96**:

[00669] El compuesto del título **96** se preparó en forma de una sal de TFA de una manera similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** con el compuesto **96D**: ESI (+)/MS: 643 $(M+H)^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,84 (s, 1H), 8,863 (d, J = 4,48, 2H), 8,32 (d, J = 8,85 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 3H), 7,03 (d, J = 9,15 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,01-4,04 (m, 2H), 3,87 (d, J = 5,95 Hz, 2H), 2,99(d, J = 5,65 Hz, 2H), 2,83-2,86 (m, 2H), 1,95-2,01 (m, 2H). ESI (+)/MS: 643 $(M+H)^+$.

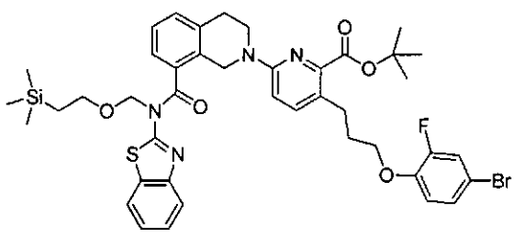
Ejemplo 97

[00670] Síntesis de ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)picolínico (**97**):

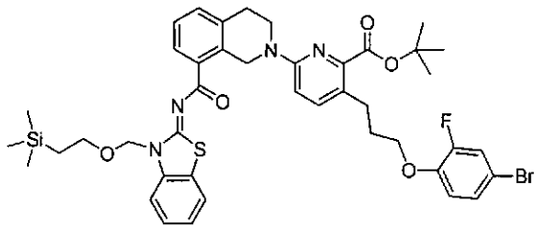


(**97**)

[00671] Etapa 1: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-bromo-2-fluorofenoxi)propil)picolinato de ter-butilo (**97A**^{1}); y 3-(3-(4-bromo-2-fluorofenoxi)propil)-6-(8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de (Z)-ter-butilo (**97A**^{2}):



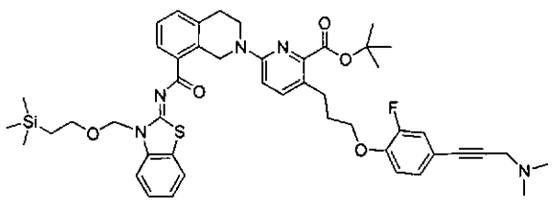
97A^1



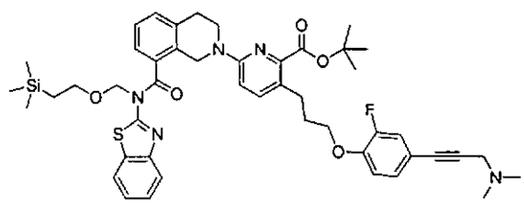
97A^2

[00672] A una solución del compuesto **94F** (110 mg, 0,163 mmol), 4-bromo-2-fluorofenol (62,3 mg, 0,326 mmol) y trifenilfosfina (64,1 mg, 0,244 mmol) en THF (3 ml) se añadió diazen-1,2-dicarboxilato de (E)-di-ter-butilo (56,3 mg, 0,244 mmol). La reacción se agitó durante 2 h y el agua (0,5 ml) se añadió. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash, eluyendo con DCM para proporcionar los compuestos **97A^1** y el compuesto **97A^2**; LCMS (APCI) m/e 848 (M+H).

[00673] Etapa 2: Preparación de 3-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)-6-(8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de (Z)-ter-butilo (**97B^1**); y 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)picolinato de (Z)-ter-butilo (**97B^2**)



97B^1



97B^2

[00674] A una mezcla del compuesto **97A^1** y el compuesto **97A^2** (90 mg, 0,106 mmol), N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (0,034 ml, 0,318 mmol), $(PPh_3)_2PdCl_2$ (22,35 mg, 0,032 mmol), TEA (0,074 ml, 0,531 mmol) en DMF (2 ml) se añadió yoduro de cobre (I) (2,022 mg, 0,01 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C en baño de aceite durante la noche y se purificó por HPLC en fase inversa (fase móvil: 10% - 95% de acetonitrilo en solución acuosa al 0,1% de TFA durante 60 min) para proporcionar los compuestos **97B^1** y **97B^2** como sales de TFA: LCMS (APCI) m/e 850 (M+H).

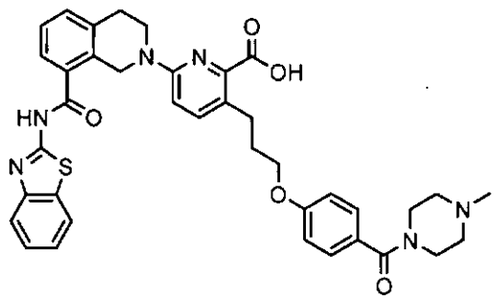
[00675] Etapa 3: Preparación del compuesto del título **97**:

[00676] El compuesto **97B^1** y el compuesto **97B^2** (60 mg, 0,071 mmol) en DCM (2 ml) se trataron con cloruro de hidrógeno 2 N en éter (0,15 ml), 0,423

mmol) durante 2 h y la mezcla de reacción se concentró. El residuo en THF (2 mL) y MeOH (2 mL) se trató con hidróxido de sodio al 10% (256 µl, 0,639 mmol) a 70 °C durante la noche y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (fase móvil: 0% - 70% de acetonitrilo en solución acuosa al 0,1% de TFA durante 60 min) para proporcionar el compuesto del título **97** en forma de una sal de TFA: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,79 (1 H, s), 10,17 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,53 - 7,63 (2 H, m), 7,45 - 7,50 (1 H, m), 7,39 - 7,44 (2 H, m), 7,28 - 7,38 (3 H, m), 7,17 (1 H, t), 6,96 (1 H, d), 4,93 (2 H, s), 4,30 (2 H, s), 4,06 (2 H, t), 3,87 (2 H, t), 2,99 (2 H, t), 2,78 - 2,90 (8 H, m), 1,91 - 2,05 (2 H, m); LCMS (APCI) m/e 664 (M+H).

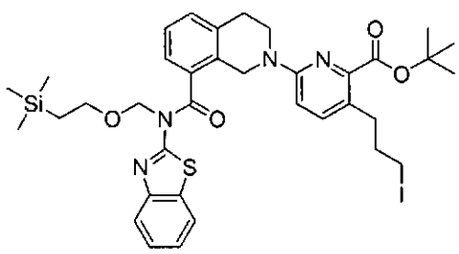
Ejemplo 98

[00677] Síntesis de ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenoxi)propil)picolínico (**98**):

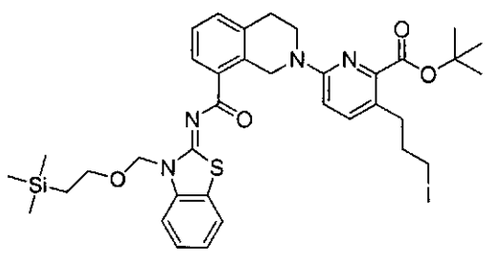


(**98**)

[00678] Etapa 1: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-yodopropil)picolinato de ter-butilo (**98A^1**); y 3-(3-yodopropil)-6-(8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de (Z)-ter-butilo (**98A^2**)



98A^1

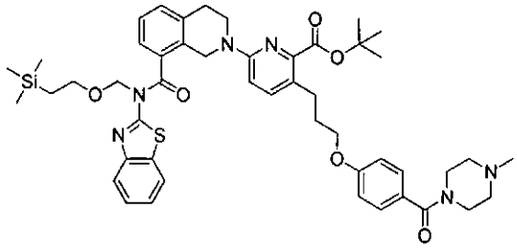


98A^2

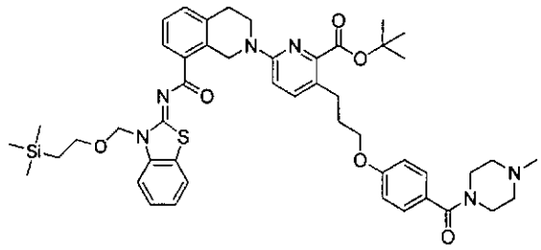
[00679] El compuesto **94F** (874 mg, 1,3 mmol) en éter dietílico (6,5 ml) y acetonitrilo (2,2 ml) se trató secuencialmente con imidazol (203 mg, 2,98 mmol), trifenilfosfina (509 mg, 1,94 mmol) y yodo (493 mg, 1,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante cinco minutos entre cada adición para permitir que se

disuelva el reactivo añadido por completo. Una vez agregados todos los reactivos, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5 a 30% de EtOAc en hexanos para dar los compuestos deseados en 89% de rendimiento en forma de un sólido blanquecino: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,12 (1 H, dd), 7,95 (1 H, d), 7,70 (1 H, d), 7,54 (2 H, m), 7,37 (3 H, m), 6,90 (1 H, d), 5,98 (2 H, s), 5,20 (2 H, s), 3,82 (2 H, t), 3,68 (2 H, m), 3,23 (2 H, t), 2,98 (2 H, t), 2,61 (2 H, dd), 1,97 (2 H, m), 1,45 (9 H, s), 0,88 (2 H, m), -0,19 (9 H, s).

[00680] Etapa 2: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenoxi)propil)picolinato de ter-butilo (**98B^1**); y 3-(3-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenoxi)propil)-6-(8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de (Z)-ter-butilo (**98B^2**)



98B^1



98B^2

[00681] (4-Hidroxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (66,1 mg, 0,3 mmol) en DMF (2 ml) se trató con NaH (24 mg, 0,6 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, los compuestos **98A^1** y **98A^2** (157 mg, 0,2 mmol) se añadieron y se continuó agitando durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 5% de MeOH en CH_2Cl_2 para dar 97,5 mg (56% de rendimiento) de productos deseados **98B^1** y **98B^2**: LCMS m/e 877 (M+H).

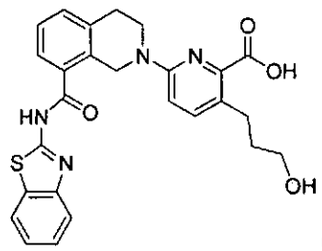
[00682] Etapa 3: Preparación del compuesto del título **98**:

[00683] El compuesto **98B^1** y el compuesto **98B^2** se trataron secuencialmente con trietilsilano (0,177 ml, 1,1 mmol) y TFA (1,5 ml, 19,5 mmol). Una mínima cantidad de diclorometano (0,1 ml) se añadió para preparar la mezcla de reacción

homogénea. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El material se purificó por HPLC (HPLC preparativa en fase inversa se realizó en un sistema de HPLC automatizado Gilson, usando un cartucho prep SymmetryPrep Shield RP18, 250 mm × 21,20 mm i.d., 10 um y una tasa de flujo de 25 mL/min; λ= 214, 245 nm; fase móvil A, 0,1% TFA en H_2O; fase móvil B, CH_3CN; gradiente lineal 10-70% de B en 40 min) para proporcionar el compuesto del título **98** en 63% de rendimiento en forma de un sólido blanquecino: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,84 (1 H, s), 9,70 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,59 (2 H, t), 7,41 (6 H, m), 6,97 (3 H, m), 4,93 (2 H, s), 4,18 (2 H, m), 3,99 (2 H, t), 3,87 (2 H, t), 3,24 (4 H, m), 3,08 (2 H, m), 2,99 (2 H, t), 2,82 (5 H, m), 1,96 (2 H, m). MS (ESI(+)) m/e 691 (M+H).

Ejemplo 99

[00684] Síntesis de ácido 6-[8-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-(3-hidroxi-propil)-piridin-2-carboxílico (**99**):

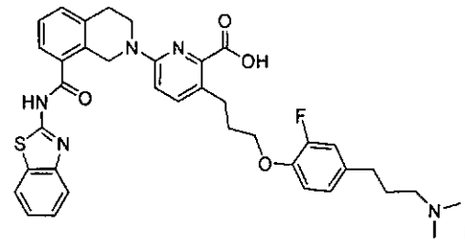


(**99**)

[00685] A una solución del compuesto **84A** (60 mg, 0,163 mmol) en DMF (5 ml) se añadió hidruro de sodio (32,7 mg, 0,816 mmol)(60%). La reacción se agitó durante 10 min y el compuesto **96D** (107 mg, 0,163 mmol) se añadió. La mezcla resultante se agitó durante 3 hora y se purificó por HPLC en fase inversa (fase móvil: 0% - 50% de acetonitrilo en solución acuosa al 0,1% de TFA durante 70 min) para proporcionar el compuesto del título **99**: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,81 (1 H, s), 8,04 (1 H, dd), 7,79 (1 H, d), 7,60 (1 H, d), 7,53 (1 H, d), 7,45 - 7,50 (1 H, m), 7,39 - 7,43 (1 H, m), 7,32 - 7,38 (2 H, m), 6,95 (1 H, d), 4,92 (2 H, s), 3,86 (2 H, t), 3,37 (2 H, t), 2,99 (2 H, t), 2,63 - 2,70 (2 H, m), 1,58 - 1,69 (2 H, m). LCMS (APCI) 489 (M+H).

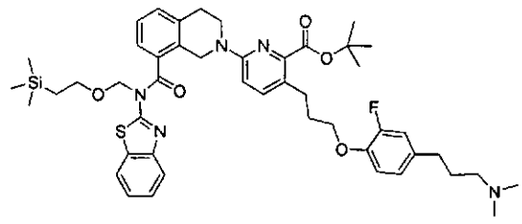
Ejemplo 100

[00686] Síntesis de ácido 6-[8-(Benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-{3-[4-(3-dimetilamino-propil)-2-fluoro-fenoxi]-propil}-piridin-2-carboxílico (**100**):

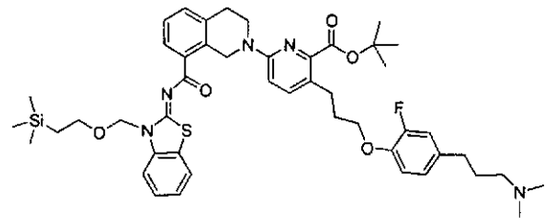


(**100**)

[00687] Etapa 1: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(3-(dimetilamino)propil)-2-fluorofenoxi)propil)picolinato de ter-butilo (**100A**^{1}); y 3-(3-(4-(3-(dimetilamino)propil)-2-fluorofenoxi)propil)-6-(8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de (Z)-ter-butilo (**100A**^{2})



100A^1



100A^2

[00688] Los compuestos **97B**^{1} **y 97B**^{2} (25 mg, 0,029 mmol) en MeOH (5 ml) se trataron con óxido de platino (IV) (5,34 mg, 0,024 mmol) durante la noche. El material insoluble se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar los compuestos **100A**^{1} y **100A**^{2}: LCMS (APCI) m/e 854 (M+H).

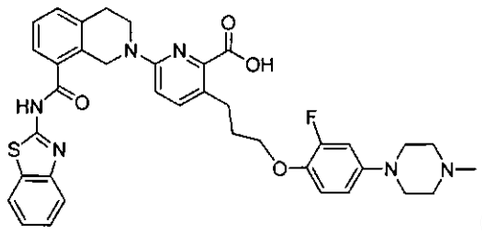
[00689] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **100**:

[00690] El compuesto **99** (20 mg, 0,023 mmol) en DCM (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml) se trató con HCl 2 N en éter (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y se concentró. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (fase móvil: 0% - 70% de acetonitrilo en solución acuosa al 0,1% de TFA durante 60 min) para proporcionar el compuesto del título **100** en forma de una sal de TFA: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,82 (1 H, s), 9,34 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,60 (1 H, d), 7,56 (1 H, d), 7,45 - 7,51 (1 H, m), 7,39 - 7,43 (1 H, m), 7,33 - 7,38 (2 H, m), 7,01 - 7,11 (2 H, m), 6,92 - 6,97 (2 H, m), 4,93 (2 H, s), 3,94 - 4,01 (2 H, m), 3,87 (2 H, t), 2,95 - 3,04 (4 H, m), 2,79 - 2,85 (2 H, m), 2,76 (3 H, s), 2,75 (3 H, s), 2,52 - 2,58 (2 H, m), 1,84 - 1,98 (4 H, m). LCMS (APCI) m/e 668 (M+H).

Ejemplo 101

[00691] Síntesis de ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-

il)fenoxi)propil)picolínico (**101**):

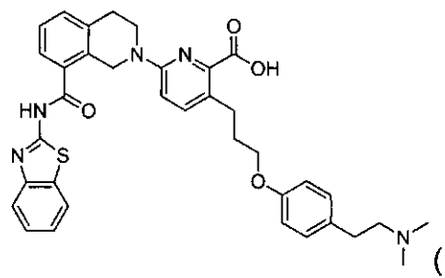


(**101**)

[00692] El compuesto del título **101** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 2 de Ejemplo 54 reemplazando el compuesto **54A** y el compuesto **2C** con el compuesto **93** y el compuesto **96D**, respectivamente: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,80 (1 H, s), 9,61 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,60 (1 H, d), 7,55 (1 H, d), 7,44 - 7,51 (1 H, m), 7,39 - 7,43 (1 H, m), 7,33 - 7,38 (2 H, m), 7,02 (1 H, t), 6,90 - 6,98 (2 H, m), 6,70 (1 H, dd), 4,93 (2 H, s), 3,93 (2 H, t), 3,86 (2 H, t), 3,67 - 3,75 (2 H, m), 3,26 - 3,37 (2 H, m), 3,06 - 3,20 (2 H, m), 2,99 (2 H, t), 2,76 - 2,93 (7 H, m), 1,86 - 1,99 (2 H, m); LCMS (APCI) m/e 681 (M+H).

Ejemplo 102

[00693] Síntesis de ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(2-(dimetilamino)etil)fenoxi)propil)picolínico (**102**):



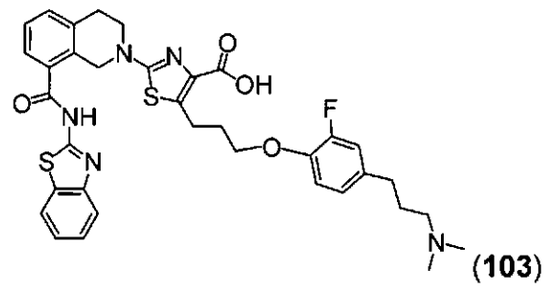
(**102**)

[00694] El ácido clorhídrico de 4-(2-(Dimetilamino)etil)fenol (60,5 mg, 0,300 mmol) en DMF (2 ml) se trató con Et_3N (84 µl, 0,60 mmol), se agitó durante 10 minutos y luego se trató con NaH (24,0 mg, 0,60 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla de reacción se trató con el compuesto **98A^1 y 98A^2** (157 mg, 0,2 mmol) y se agitó durante 5 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 6% de MeOH en CH_2Cl_2. El material cromatografiado se trató sucesivamente con trietilsilano (220 µl, 1,377 mmol) y TFA (1 mL, 12,98 mmol). Diclorometano (0,3 mL) se añadió gota a gota hasta que la mezcla de reacción se volvió homogénea. La mezcla de reacción se

agitó bajo N_2 a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de este tiempo, los solventes se evaporaron y el compuesto se purificó por HPLC (HPLC preparativa en fase inversa se realizó en un sistema automatizado de HPLC Waters, usando un cartucho SunFire C18 prep, 250 mm × 50 mm i.d., 10 um y una tasa de flujo de 25 mL/min; λ= 214, 245 nm; fase móvil A, 0,1% TFA en H_2O; fase móvil B, CH_3CN; gradiente lineal 0-70% de B en 30 min) para proporcionar el producto en forma de un sólido amarillo claro en 10% de rendimiento: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,84 (1 H, s), 9,29 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,61 (1 H, m), 7,56 (1 H, d), 7,48 (1 H, m), 7,42 (1 H, m), 7,36 (2 H, m), 7,17 (2 H, m), 6,96 (1 H, d), 6,88 (2 H, m), 4,92 (2 H, s), 3,89 (4 H, m), 3,24 (4 H, m), 2,98 (2 H, m), 2,87 (2 H, m), 2,81 (6 H, d), 1,93 (2 H, m). MS (ESI(+)) m/e 636 (M+H).

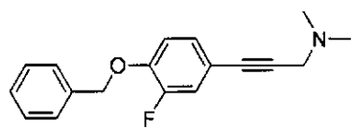
Ejemplo 103

[00695] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)propil)-2-fluorofenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**103**):



(**103**)

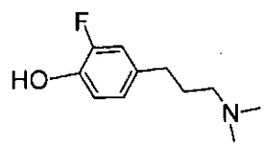
[00696] Etapa 1: Preparación de 3-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (**103A**):



(**103A**)

[00697] El compuesto del título **103A** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 2 con Ejemplo 97 reemplazando el compuesto **97A** con el compuesto **93A**: LCMS (APCI) 284 (M+H).

[00698] Etapa 2: Preparación de 4-(3-(dimetilamino)propil)-2-fluorofenol (**103B**):

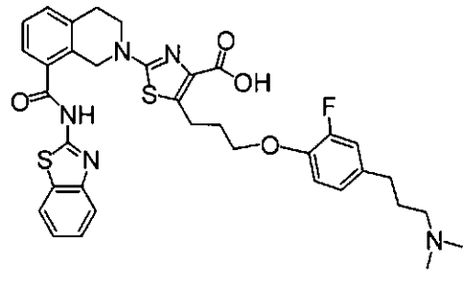


(**103B**)

[00699] El compuesto del título **103B** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 93 reemplazando el compuesto

93B con el compuesto **103A**: LCMS (APCI) 198 (M+H).

[00700] Etapa 3: Preparación del compuesto del título **103**:

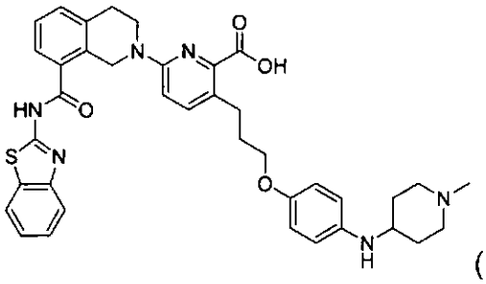


(**103**)

[00701] El compuesto del título **103** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 2 de Ejemplo 54 reemplazando el compuesto **54A** con el compuesto **103B**. El compuesto del título **103** se obtuvo en forma de una sal de TFA: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,90 (2 H, br, s), 9,43 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,80 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,43 - 7,50 (2 H, m), 7,34 - 7,42 (2 H, m), 7,02 - 7,10 (2 H, m), 6,94 (1 H, d), 4,83 (2 H, s), 4,02 (2 H, t), 3,68 - 3,76 (2 H, m), 3,14 - 3,20 (2 H, m), 2,96 - 3,06 (4 H, m), 2,76 (3 H, s), 2,75 (3 H, s), 2,51 - 2,58 (2 H, m), 1,97 - 2,04 (2 H, m), 1,84 - 1,91 (2 H, m). LCMS (APCI) 674 (M+H).

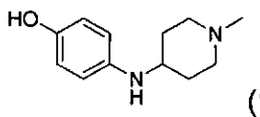
Ejemplo 104

[00702] Síntesis de ácido 6-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenoxi)propil)picolínico (**104**)



(**104**)

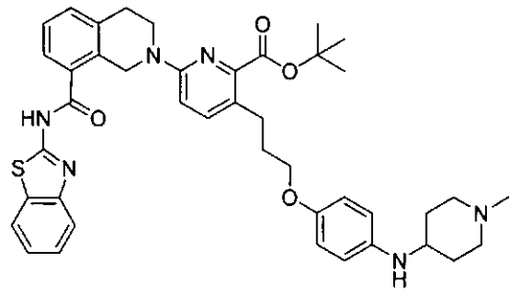
[00703] Etapa 1: Preparación de 4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenol (**104A**):



(**104A**)

[00704] El compuesto **104A** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **62A** sustituyendo 1-fenilpiperazina y el compuesto **45C** con 4-aminofenol y 1-metilpiperidin-4-ona, respectivamente: ESI (+)/LC/MS: 207 $(M+H)^+$.

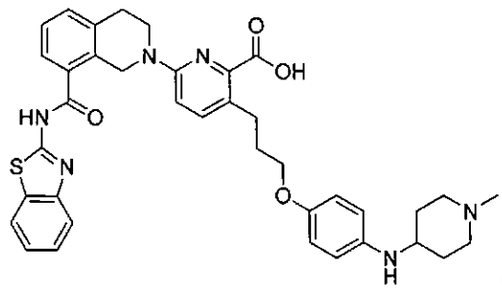
[00705] Etapa 2: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenoxi)propil)picolinato de ter-butilo (**104B**):



(**104B**)

[00706] El compuesto **104B** se preparó en forma de una sal de TFA de una manera similar a la síntesis de la etapa 2 de Ejemplo 51 sustituyendo el compuesto **51A** y el compuesto **2C** con el compuesto **104A** y el compuesto **96D**, respectivamente: APCI (+)/LC/MS: 733 $(M+H)^+$.

[00707] Etapa 3: Preparación del compuesto del título **104**:

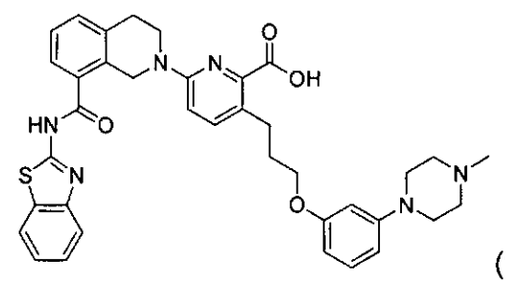


(**104**)

[00708] El compuesto del título **104** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **94** sustituyendo el compuesto **94G** con el compuesto **104B**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,84 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,34-7,49 (m, 4H), 6,96 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 6,60-6,79 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,81-3,88 (m, 4H), 2,97-3,00 (m, 4H), 2,74-2,80 (m, 4H), 2,10-2,13 (m, 2H), 1,87-1,92 (m, 4H) ESI (+)/MS: 677 $(M+H)^+$.

Ejemplo 105

[00709] Síntesis de ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)picolínico (**105**):



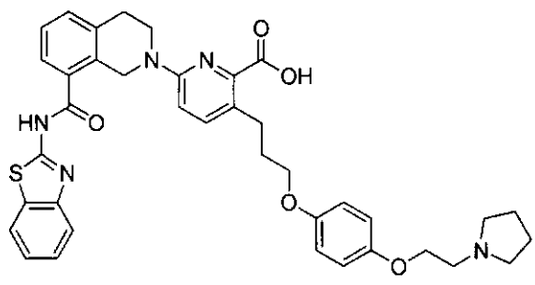
(**105**)

[00710] El compuesto **87A** (0,032 g, 0,017 mmol) en DMF (3 mL) se trató con 60% hidruro de sodio (0,018 g, 0,46 mmol) a 0 °C. La solución se agitó durante 10

min. A esta solución se añadió el compuesto **96D** (0,10 g, 0,15 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción luego se calentó a 60 °C durante 4 horas. Luego se neutralizó con metanol (1 mL). Conc. HCl (0,5 mL) se añadió y la solución se filtró a través de un filtro de jeringa. El filtrado luego se purificó por HPLC prep para dar el compuesto del título **105** en forma de una sal de TFA: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,85 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,34-7,49 (m, 4H), 7,13 (t, J = 8,24 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 8,39, 1,98 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,42 (d, J = 8,24, 2,14 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,82-3,92 (m, 6H), 3,09-3,13 (m, 2H), 2,99 (t, J = 5,64 Hz, 1H), 2,90-2,94 (m, 2H), 2,79-2,85 (m, 4H), 1,89-1,95 (m, 2H) ESI (+)/MS: 663 $(M+H)^+$.

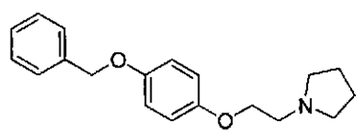
Ejemplo 106

[00711] Síntesis de ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenoxi)propil)picolínico (**106**):



(106)

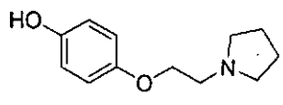
[00712] Etapa 1: Preparación de 1-(2-(4-(benciloxi)fenoxi)etil)pirrolidina (**106A**):



(106A)

[00713] El compuesto **106A** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **35A** sustituyendo el compuesto **34D** y el compuesto **31F** con 2-(pirrolidin-1-il)etanol y 4-(benciloxi)fenol, respectivamente: DCI (+)MS: 298 $(M+H)^+$.

[00714] Etapa 2: Preparación de 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenol (**106B**):

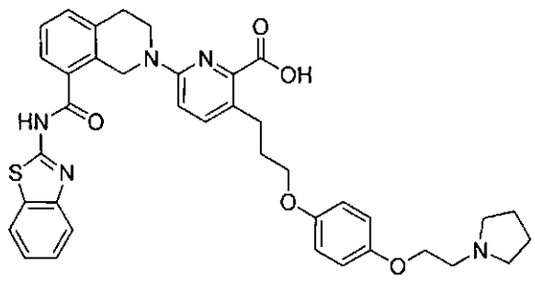


(106B)

[00715] El compuesto **106B** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **31F** sustituyendo el compuesto **31E** con el compuesto **106A**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,88 (s, 1H), 6,72-6,75 (m, 2H), 6,64-6,67 (m, 2H), 3,94 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,72 (d, J = 5,95 Hz, 2H), 2,48-2,51 (m, 4H), 1,65-1,68 (m, 4H) ESI

(+)/MS: 208 $(M+H)^+$.

[00716] Etapa 3: Preparación del compuesto del título **106**:

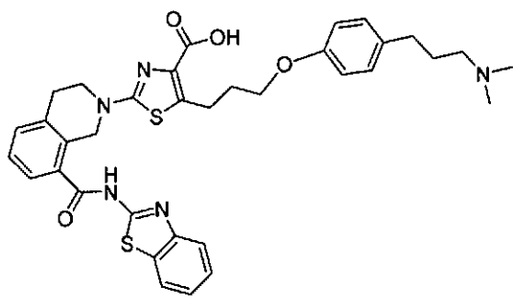


(106)

[00717] El compuesto del título **106** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **105** sustituyendo el compuesto **87C** con el compuesto **106B**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,84 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,34-7,50 (m, 4H), 6,86-6,97 (m, 6H), 4,92 (s, 2H), 4,19-4,21 (m, 2H), 3,86-3,89 (m, 6H), 3,08-3,13 (m, 4H), 2,98 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,79-2,82 (m, 2H), 1,87-2,05 (m, 6H) ESI (+)/MS: 678 $(M+H)^+$.

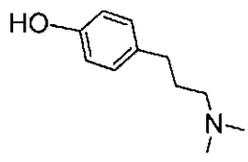
Ejemplo 107

[00718] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)propil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**107**):



(107)

[00719] Etapa 1: Preparación de 4-(3-(dimetilamino)propil)fenol (**107A**):



(107A)

[00720] El compuesto **107A** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 1 de Ejemplo 100 reemplazando el compuesto **97B^1 y el compuesto 97B^2** con el compuesto **74A**: LCMS (APCI) 180 (M+H).

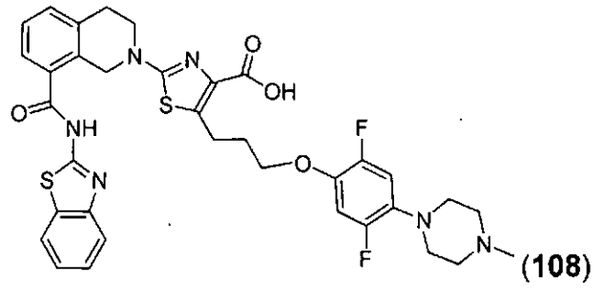
[00721] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **107**:

[00722] El compuesto del título **107** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 2 de Ejemplo 54 reemplazando el compuesto

54A con el compuesto **107A**. El compuesto del título **107** se obtuvo en forma de una sal de TFA: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,90 (2 H, br, s), 9,41 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,80 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,44 - 7,50 (2 H, m), 7,34 - 7,41 (2 H, m), 7,10 (2 H, d), 6,84 (2 H, d), 4,83 (2 H, s), 3,94 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,17 (2 H, t), 2,96 - 3,06 (4 H, m), 2,76 (3 H, s), 2,75 (3 H, s), 2,51 - 2,56 (2 H, m), 1,96 - 2,02 (2 H, m), 1,83 – 1,90 (2 H, m); LCMS (APCI) 656 (M+H).

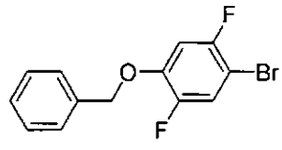
Ejemplo 108

[00723] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(2,5-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**108**):



(**108**)

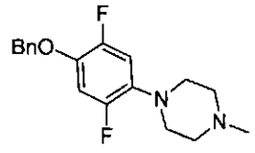
[00724] Etapa 1: Preparación de 1-(benciloxi)-4-bromo-2,5-difluorobenceno (**108A**):



(**108A**)

[00725] El compuesto **108A** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 1 de Ejemplo 93 reemplazando el 4-bromo-2-fluorofenol con 4-bromo-2,5-difluorofenol.

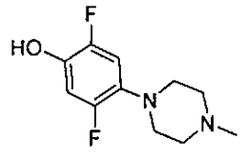
[00726] Etapa 2: Preparación de 1-(4-(benciloxi)-2,5-difluorofenil)-4-metilpiperazina (**108B**):



(**108B**)

[00727] El compuesto **108B** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 2 de Ejemplo 93 reemplazando el compuesto **93A** con el compuesto **108A**: LCMS (APCI) 319 (M+H).

[00728] Etapa 3: Preparación de 2,5-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenol (**108C**):



(**108C**)

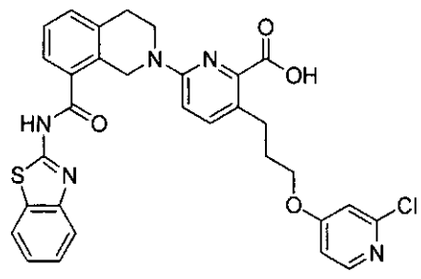
[00729] El compuesto **108C** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 93 reemplazando el compuesto **93B** con el compuesto **108B**: LCMS (APCI) 229 (M+H).

[00730] Etapa 4: Preparación del compuesto del título **108**:

[00731] El compuesto del título **108** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 2 de Ejemplo 54 reemplazando el compuesto **54A** con el compuesto **108C**. El compuesto del título **108** se obtuvo en forma de una sal de TFA: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,89 (2 H, s), 9,64 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,43 - 7,50 (2 H, m), 7,33 - 7,41 (2 H, m), 7,05 - 7,16 (2 H, m), 4,83 (2 H, s), 4,02 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,45 - 3,56 (2 H, m), 3,34 - 3,48 (2 H, m), 3,11 - 3,24 (4 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,87 - 2,98 (2 H, m), 2,85 (3 H, d), 1,94 - 2,03 (2 H, m). LCMS (APCI) 705 (M+H).

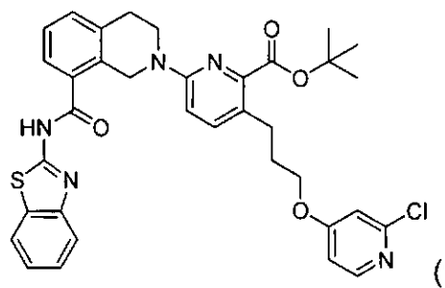
Ejemplo 109

[00732] Síntesis de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(2-cloropiridin-4-iloxi)propil)picolinato de ter-butilo (**109**):



(**109**)

[00733] Etapa 1: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(2-cloropiridin-4-iloxi)propil)picolinato de ter-butilo (**109A**):



(**109A**)

[00734] El compuesto **109A** se preparó en forma de una sal de TFA de una manera similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** y el compuesto **2C** con el compuesto **96D** y 2-cloropiridin-4-ol, respectivamente: APCI

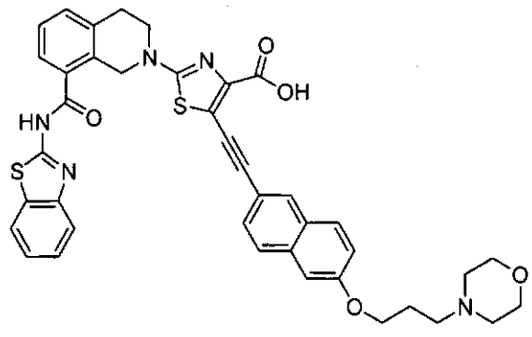
(+)/LC/MS: 657 $(M+H)^+$.

[00735] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **109B**:

[00736] El compuesto del título **109** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **94** sustituyendo el compuesto **94G** con el compuesto **109A**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,85 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,34-7,49 (m, 4H), 7,09 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 6,94-6,97 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,06 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,78-2,82 (m, 2H), 1,92-1,98 (m, 2H); ESI (+)/MS: 600 $(M+H)^+$.

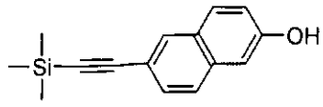
Ejemplo 110

[00737] Etapa 1: ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-((6-(3-morfolinopropoxi)naftalen-2-il)etinil)tiazol-4-carboxílico (**110**):



(**110**)

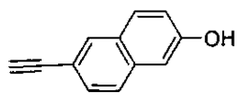
[00738] Etapa 1: Preparación de 6-((trimetilsilil)etinil)naftalen-2-ol (**110A**):



(**110A**)

[00739] A una mezcla de 6-bromonaftalen-2-ol (3,8 g, 17,04 mmol), etiniltrimetilsilano (7,08 ml, 51,1 mmol), $(PPh_3)_2PdCl_2$ (1,79 g, 2,56 mmol), TEA (12 ml, 85 mmol) en THF (12 ml) se añadió yoduro de cobre (I) (0,324 g, 1,70 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70 °C en baño de aceite durante la noche y se enfrió. A la mezcla se añadió gel de sílice (40 g) y la mezcla resultante se secó al vacío. El gen en polvo se cargó en una columna de gel de sílice, se eluyó con DCM para proporcionar el compuesto **110A**.

[00740] Etapa 2: Preparación de 6-etinilnaftalen-2-ol (**110B**):

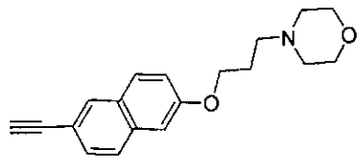


(**110B**)

[00741] El compuesto **110A** (770 mg, 3,20 mmol) en MeOH (5 ml) y THF (10 ml) se trató con K_2CO_3 (885 mg, 6,41 mmol) a temperatura ambiente durante 3 h.

La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash, se eluyó con DCM para proporcionar el compuesto **110B**.

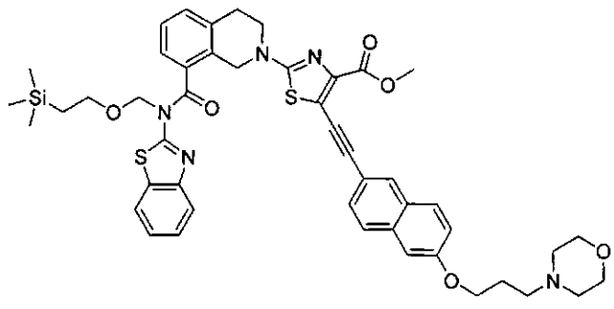
[00742] Etapa 3: Preparación de 4-(3-(6-etinilnaftalen-2-iloxi)propil)morfolina (**110C**):



(**110C**)

[00743] A una mezcla del compuesto **110B** (57 mg, 0,34 mmol), 3-morfolinopropan-1-ol (98 mg, 0,68 mmol) y trifenilfosfina (133 mg, 0,508 mmol) en THF (1,5 ml) se añadió diazen-1,2-dicarboxilato de (E)-di-ter-butilo (117 mg, 0,508 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y material insoluble se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa (gradiente: 0-55% de acetonitrilo en 0,1% TFA agua / 40 min) para proporcionar el compuesto **110C**: LCMS (APCI) 296 (M+H).

[00744] Etapa 4: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-((6-(3-morfolinopropoxi)naftalen-2-il)etinil)tiazol-4-carboxilato de metilo (**110D**):



(**110D**)

[00745] A una mezcla del compuesto **47D** (200 mg, 0,283 mmol), el compuesto **110C**, $(PPh_3)_2PdCl_2$ (49,7 mg, 0,071 mmol), TEA (0,394 ml, 2,83 mmol) en DMF (5 ml) se añadió yoduro de cobre (I) (5,40 mg, 0,028 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 °C en baño de aceite durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por RP HPLC, eluyendo con 10 - 95% de acetonitrilo en 0,1% TFA agua over 70 min para proporcionar el compuesto **110D**: LCMS (APCI) 875 (M+H).

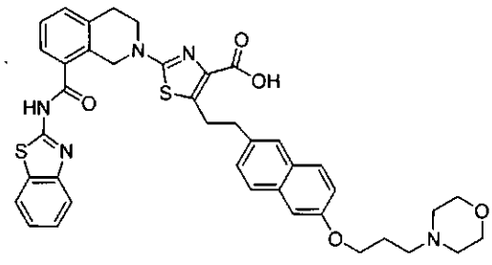
[00746] Etapa 5: Preparación del compuesto del título **110**:

[00747] El compuesto del título **110** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 97 reemplazando el compuesto **97B**[1] y el compuesto **97B**[2] con el compuesto **110D**. El compuesto del título **110** se

obtuvo en forma de una sal de TFA: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,88-13,12 (s, br, 1H), 12,94 (s, 1H), 9,64-9,69 (bs, 1H), 8,04-8,06 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,78-7,83 (m, 1H), 7,69-7,72 (m, 1H), 7,46-7,52 (m, 3H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,22 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 4,94-4,95 (bs, 2H), 4,21 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,98-4,06 (m, 2H), 3,78-3,81 (m, 2H), 3,62-3,68 (m, 2H), 3,48-3,54 (m, 2H), 3,01-3,15 (m, 6H), 2,17-2,24 (m, 2H); LCMS (APCI); 730 (M+H).

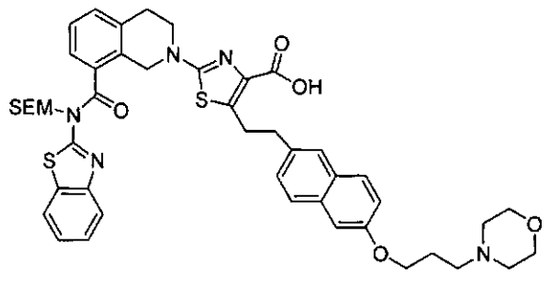
Ejemplo 111

[00748] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(2-(6-(3-morfolinopropoxi)naftalen-2-il)etil)tiazol-4-carboxílico (**111**):



(**111**)

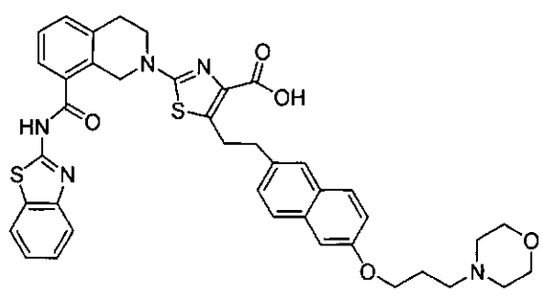
[00749] Etapa 1: Preparación de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(2-(6-(3-morfolinopropoxi)naftalen-2-il)etil)tiazol-4-carboxílico (**111A**):



(**111A**)

[00750] El compuesto del título **111A** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 1 de Ejemplo 100 reemplazando el compuestos **97B^1 y el compuesto 97B^2** con el compuesto **110D**: LCMS (APCI) 879 (M+H).

[00751] Etapa 2: Preparación del compuesto del título **111**:



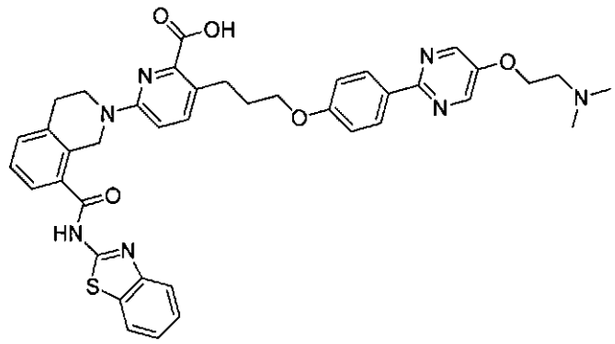
(**111**)

[00752] El compuesto del título **111** se preparó usando el mismo

procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 97 reemplazando el compuesto **97B[1] y el compuesto 97B[2]** con el compuesto **111A**. El compuesto del título **111** se obtuvo en forma de una sal de TFA: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,87-12,94 (s, br, 1H), 12,27-12,80 (s, br, 1H), 9,65-9,71 (s, br, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,63-7,64 (m, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,34-7,42 (m, 3H), 7,28 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,16 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,01 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 3,71 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,65 (t, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,50 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 3,07-3,16 (m, 2H), 2,96-3,04 (m, 3H), 2,15-2,22 (m, 2H). LCMS (APCI) 734 (M+H).

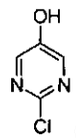
Ejemplo 112

[00753] Síntesis de ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)pirimidin-2-il)fenoxi)propil)picolínico (**112**):



(**112**)

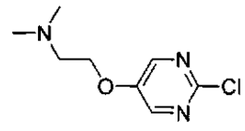
[00754] Etapa 1: Preparación de 2-cloropirimidin-5-ol (**112A**):



(**112A**)

[00755] 2-Cloro-5-metoxipirimidina (0,46 g, 3,18 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se trató con tribromuro de boro 1,0 N (16 mL, 16 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante la noche. Después de este tiempo, la reacción se dividió en $NaHCO_3$ saturado y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM adicional. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice para dar 0,26 g del compuesto **112A** (62%): ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 10,03 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), ESI (-)/MS: 129 $(M-H)^-$.

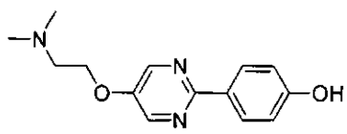
[00756] Etapa 2: Preparación de 2-(2-cloropirimidin-5-iloxi)-N,N-dimetiletanamina (**112B**):



(**112B**)

[00757] El compuesto **112B** se preparó de una manera similar a la síntesis de la etapa 1 de Ejemplo 35 sustituyendo el compuesto **34D** y el compuesto **31F** con 2-(dimetilamino)etanol y el compuesto **112A**, respectivamente: ESI (+)MS: 201 $(M+H)^+$.

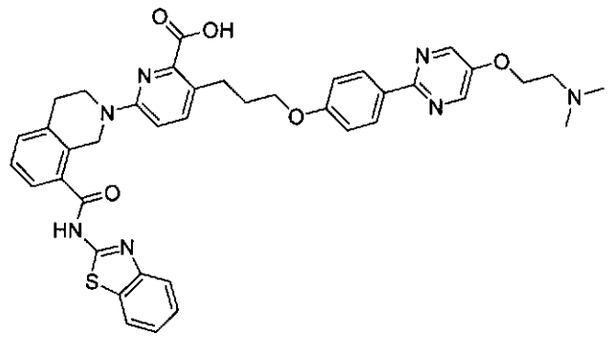
[00758] Etapa 3: Preparación de 4-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)pirimidin-2-il)fenol (**112C**):



(**112C**)

[00759] El compuesto **112C** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **34D** sustituyendo el compuesto **34C** y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico con el compuesto **112B** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, respectivamente: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,80 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,12-8,15 (m, 1H), 6,83-6,86 (m, 2H), 4,23 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 5,65 Hz, 2H), 2,22 (s, 6H); ESI (+)/MS: 259 $(M+H)^+$.

[00760] Etapa 4: Preparación de ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)pirimidin-2-il)fenoxi)propil)picolínico (**112D**):

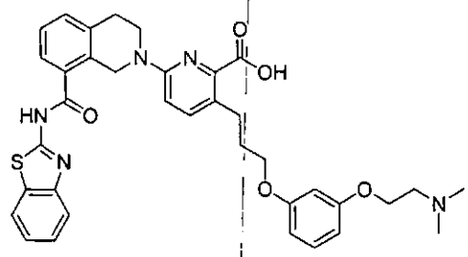


(**112D**)

[00761] El compuesto del título **112D** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto 105 sustituyendo el compuesto **87A** con el compuesto **112C**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,84 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,23 (d, J = 8,85 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,34-7,49 (m, 4H), 7,02 (t, J = 8,85 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,52-4,54 (m, 2H), 4,01 (t, J = 6,41 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,82-2,85 (m, 2H), 1,95-2,00 (m, 2H); ESI (+)/MS: 730 $(M+H)^+$.

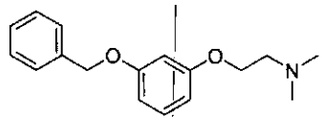
Ejemplo 113

[00762] Síntesis de ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenoxi)propil)picolínico (**113**):



(**113**)

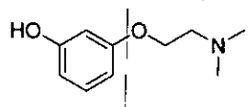
[00763] Etapa 1: Preparación de 2-(3-(benciloxi)fenoxi)-N,N-dimetiletanamina (**113A**):



(**113A**)

[00764] El compuesto **113A** se preparó de una manera similar a la síntesis de la etapa 1 de Ejemplo 35 sustituyendo el compuesto **34D** y el compuesto **31F** con 2-(dimetilamino)etanol y 3-(benciloxi)fenol, respectivamente: DCI (+)MS: 272 $(M+H)^+$.

[00765] Etapa 2: Preparación de 3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenol (**113B**):



(**113B**)

[00766] El compuesto **113B** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **31F** sustituyendo el compuesto **31E** con el compuesto **113A**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,34 (s, 1H), 7,03 (t, J = 8,03 Hz, 1H), 6,30-6,36 (m, 3H), 3,96 (d, J = 5,95 Hz, 2H), 2,58 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,20 (s, 2H) ESI (+)/MS: 182 $(M+H)^+$.

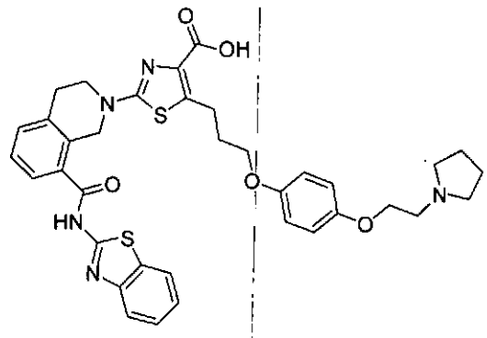
[00767] Etapa 3: Preparación del compuesto del título **113**:

[00768] El compuesto del título **113** se preparó de una manera similar a la síntesis del compuesto **105** sustituyendo el compuesto **87A** con el compuesto **113C**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,85 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,04 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,34-7,49 (m, 4H), 7,19 (t, J = 8,09 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,27-4,29 (m, 2H), 3,92 (t, J = 6,56 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,79-2,82 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 2H); ESI (+)/MS: 652 $(M+H)^+$.

Ejemplo 114

[00769] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenoxi)propil)tiazol-4-

carboxílico (**114**):

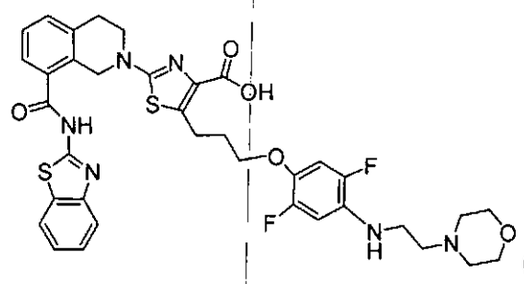


(**114**)

[00770] El compuesto del título **114** se preparó en forma de una sal de TFA de una manera similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** con el compuesto **106B**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,90 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,32 Hz, 2H), 7,35-7,50 (m, 4H), 6,86-6,93 (m, 4H), 4,83 (s, 2H), 4,19-4,21 (m, 2H), 3,92 (d, J= 6,26 Hz, 2H), 3,72 (d, J = 5,95 Hz, 1H), 3,55 (br, 4H), 3,10-3,18 (m, 4H), 3,03 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,85-2,02 (m, 6H). ESI (+)/MS: 684 $(M+H)^+$.

Ejemplo 115

[00771] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(2,5-difluoro-4-(2-morfolinoetilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**115**):



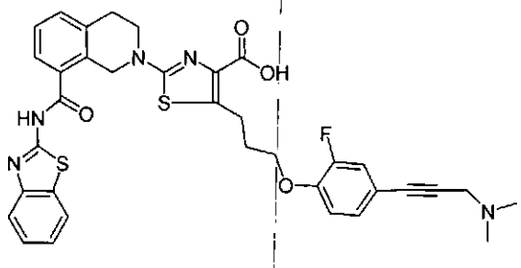
(**115**)

[00772] El compuesto del título **115** se preparó usando el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo 108 reemplazando el 1-metilpiperazina con 2-morfolinoetanamine. El compuesto del título se obtuvo en forma de una sal de TFA: ^{1}H RMN (500 MHz, PIRIDIN-D_5) δ ppm 8,05 (1 H, d), 7,98 (1 H, d), 7,85 (1 H, d), 7,50 (1 H, t), 7,26 - 7,38 (3 H, m), 7,12 (1 H, dd), 6,81 (1 H, dd), 5,20 (2 H, s), 4,11 (2 H, t), 3,83 (1 H, s), 3,79 (2 H, t), 3,65 - 3,73 (4 H, m), 3,52 - 3,59 (2 H, m), 3,21 (2 H, t), 2,88 (2 H, t), 2,58 (2 H, t), 2,42 (4 H, br, s), 2,18 - 2,27 (2 H, m). LCMS (APCI) 735 (M+H).

Ejemplo 116

[00773] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-

fluorofenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**116**):

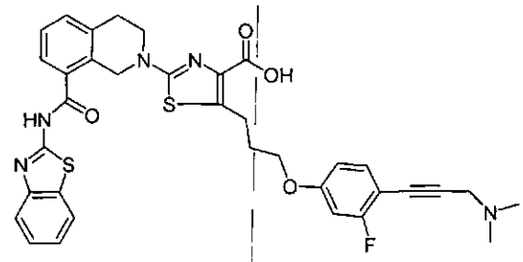


(**116**)

[00774] El compuesto del título **116** se preparó usando el mismo procedimiento descrito para la etapa 3 del ejemplo **97** reemplazando el compuesto **94F** con el compuesto **47F**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una sal de TFA: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,90 (1 H, s), 10,12 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,80 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,34 - 7,50 (5 H, m), 7,31 (1 H, d), 7,18 (1 H, t), 4,83 (2 H, s), 4,30 (2 H, s), 4,10 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,12 - 3,23 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,87 (6 H, s), 1,97 - 2,09 (2 H, m); LCMS (APCI) 670 (M+H).

Ejemplo 117

[00775] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-3-fluorofenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**117**):

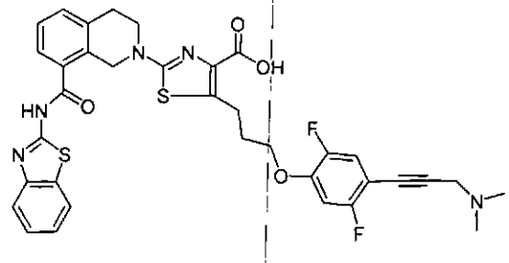


(**117**)

[00776] El compuesto del título **117** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 97 reemplazando el 4-bromo-2-fluorofenol y el compuesto 94F con 4-bromo-3-fluorofenol y el compuesto 47F, respectivamente. El compuesto del título se obtuvo en forma de una sal de TFA: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,91 (1 H, s), 10,13 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,80 (1 H, d), 7,68 (1 H, d), 7,44 - 7,51 (3 H, m), 7,34 - 7,42 (2 H, m), 7,03 (1 H, dd), 6,77 - 6,82 (1 H, m), 4,83 (2 H, s), 4,32 (2 H, s), 4,08 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,15 - 3,24 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,86 (6 H, s), 1,98 - 2,08 (2 H, m). LCMS (APCI) 670 (M+H).

Ejemplo 118

[00777] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2,5-difluorofenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**118**):

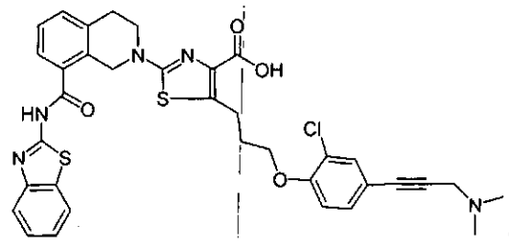


(**118**)

[00778] El compuesto del título **118** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 97 reemplazando el 4-bromo-2-fluorofenol y el compuesto **94F** con 4-bromo-2,5-difluorofenol y el compuesto **47F**, respectivamente. El compuesto del título **118** se obtuvo en forma de una sal de TFA: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,90 (1 H, s), 10,19 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,80 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,53 (1 H, dd), 7,43 - 7,50 (2 H, m), 7,34 - 7,42 (2 H, m), 7,26 (1 H, dd), 4,83 (2 H, s), 4,35 (2 H, s), 4,12 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,12 - 3,21 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,87 (6 H, s), 1,96 - 2,10 (2 H, m); LCMS (APCI) 688 (M+H).

Ejemplo 119

[00779] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(2-cloro-4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**119**):

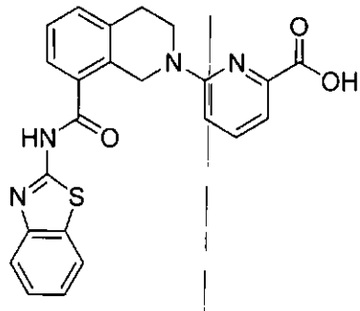


(**119**)

[00780] El compuesto del título (**119**) se preparó usando el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo 97 reemplazando el 4-bromo-2-fluorofenol y el compuesto **94F** con 4-bromo-2-clorofenol y el compuesto **47F**, respectivamente. El compuesto del título **119** se obtuvo en forma de una sal de TFA: ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 12,90 (1 H, s), 10,09 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,80 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,62 (1 H, d), 7,44 - 7,50 (3 H, m), 7,35 - 7,41 (2 H, m), 7,15 (1 H, d), 4,83 (2 H, s), 4,30 (2 H, s), 4,11 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,17 - 3,23 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,88 (6 H, s), 2,00 - 2,10 (2 H, m); LCMS (APCI) 686 (M+H).

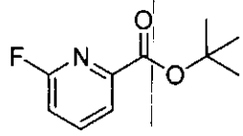
Ejemplo 120

[00781] Síntesis de ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolínico (**120**):



(**120**)

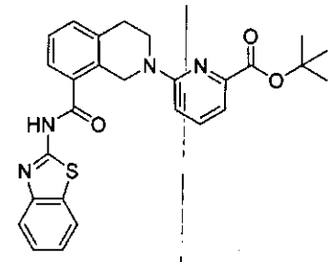
[00782] Etapa 1: Preparación de 6-fluoropicolinato de ter-butilo (**120A**)



(**120A**)

[00783] El cloruro de tosilo (915 mg, 4,8 mmol) se añadió a una solución de ácido 2-fluoro-picolínico (254 mg, 2 mmol) y piridina (1,08 mL, 13,4 mmol) en 3,6 mL de *t*-BuOH a 0 °C. La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Una solución acuosa de $NaHCO_3$ luego se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4. El compuesto crudo se purificó por cromatografía flash usando SiO_2 (éter de petróleo/EtOAc 100:0 a 90:10). El producto **120A** se obtuvo en forma de un sólido blanco (m = 326 mg, 83%): ^{1}HRMN (ppm, $CDCl_3$) 1,6 (s, 9H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,85-7,93 (m, 2H).

[00784] Etapa 2: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de ter-butilo (**120B**):



(**120B**)

[00785] Cs_2CO_3 (831 mg, 2,55 mmol) y 500 mg de tamices 4Å se secaron a alto vacío a 150 °C durante 6 horas antes de iniciar la reacción. Una vez frío, el compuesto **120A** (100 mg, 0,51 mmol) y el compuesto **1B** (327 mg, 0,61 mmol) se transfirieron al recipiente de reacción y la atmósfera se purgó con nitrógeno. Luego se añadieron 1,5 mL de DMA anhidra y la reacción se agitó a 90 °C durante 3 horas y luego 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción enfriada luego se diluyó con acetato de etilo y ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se lavó tres veces con ácido cítrico, una vez con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La concentración de la fase orgánica dio como resultado una película / espuma

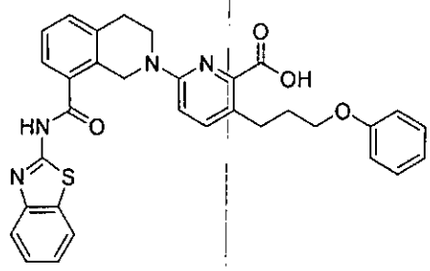
anaranjada. Este residuo se purificó por cromatografía flash usando SiO_2 (AcOEt/et. pet. 0:100 a 40:60).para proporcionar un sólido blanco (72 mg, 29 % de rendimiento): ^{1}HRMN (ppm, $CDCl_3$) 1,54 (s, 9H), 3,01 (t, J = 5,85 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 6 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 6,92 (dd, J = 8,55 y 0,63 Hz, 1H),7,09-7,29 (m, 5H), 7,34 (dd, J = 7,32 y 0,63 Hz, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,81 (d, J = 9Hz, 1H).

[00786] Etapa 3: Preparación del compuesto del título **120**:

[00787] El compuesto **1B** (71 mg, 0,15 mmol) se disolvió en 2 mL de EtOH. 2 mL de agua luego se añadieron seguido de 2 mL de HCl concentrado. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas hasta que la LCMS indicó la conversión completa. Se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla para eliminar HCl y EtOH; un sólido blanco se precipitó. Se recogió por filtración, se enjuagó con agua y a una pequeña cantidad de Et_2O y se secó al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido blanco (42 mg, 67%): ^{1}HRMN (ppm, DMSO) 2,98 (t, J = 6,15 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 6,06 Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,3 Hz, 7,31-7,49 (m, 4H), 758 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,66-7,71 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,9 Hz);LCMS *m/z* 431,0 (M+1).

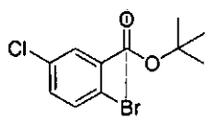
Ejemplo 121

[00788] Síntesis de ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-fenoxipropil)picolínico (**121**):



(**121**)

[00789] Etapa 1: Preparación de 2-bromo-5-clorobenzoato de ter-butilo (**121A**):

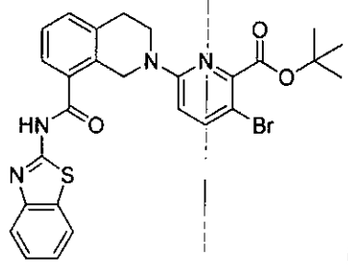


(**121A**)

[00790] El cloruro de tosilo (7,7 g, 40,4 mmol) se añadió a una solución de ácido 2-cloro-5-bromopicolínico (4 g, 17 mmol) y piridina (9,2 mL, 114 mmol) en 33 mL de *t*-BuOH a 0 °C. La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Luego se añadió $NaHCO_3$ saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se

secaron sobre Na_2SO_4. La concentración dio el compuesto deseado **121A** (cuantitativo). Se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 1,63 (s, 9H).

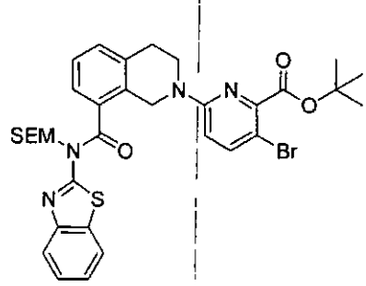
[00791] Etapa 2: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-bromopicolinato de ter-butilo (**121B**):



(**121B**)

[00792] Cs_2CO_3 (4,1 g, 12,6 mmol) y tamices 4Å se secaron a alto vacío a 150 °C durante 6 a 10 horas antes de iniciar la reacción. Una vez enfriado, el compuesto **121A** (0,736 g, 2,53 mmol) y el compuesto **1B** (1,62 g, 3 mmol) se transfirieron al recipiente de reacción y la atmósfera se purgó con nitrógeno. 12 mL de DMA anhidra luego se añadieron y la reacción se agitó a 120 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción enfriada luego se diluyó con acetato de etilo y ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se lavó tres veces con ácido cítrico, una vez con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La concentración de la fase orgánica dio como resultado una película / espuma anaranjada. La purificación en Flash Master (SiO_2, acetato de etilo/éter de petróleo 0:100 a 40:60) dio como resultado el producto **121B** en forma de un sólido blanco (1,15 g, 80 % de rendimiento): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,42-7,22 (m, 5H), 6,67 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 1,56 (s, 9H).

[00793] Etapa 3: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-bromopicolinato de ter-butilo (**121C**):

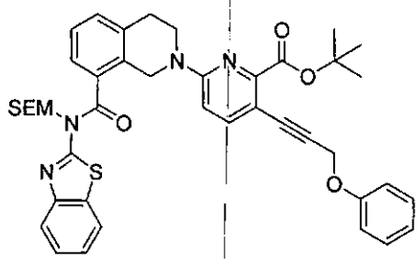


(**121C**)

[00794] El compuesto **121B** (350 mg, 0,62 mmol) se disolvió en THF. NEt_3 (127 µL, 0,91 mmol) y SEMCl (135 µL, 0,74 mmol) se añadieron sucesivamente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se concentró. El residuo se extrajo en acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo tres

veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4. Después de concentrar, el residuo se purificó por cromatografía flash usando te flash master: SiO_2, acetato de etilo/éter de petróleo 0:100 a 30:70. Un sólido espumoso amarillo pálido compuesto **121C** se obtuvo (276 mg, 64%). La RMN muestra dos productos *N*-SEM: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$), mezcla de isómeros (1:0,6) δ 8,28 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62-7,42 (m, 5H), 7,38-7,26 (m, 5H), 6,80 (d, 1H), 6,55 (d, 0,6H), 5,98 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,93 (t, 1H), 3,75 (t, 2H), 3,61 (t, 1H), 3,02 (m, 3H), 1,61 (s, 9H), 1,53 (s, 5H), 0,98 (t, 2H), 0,82 (t, 1H), -0,09 (s, 9H).

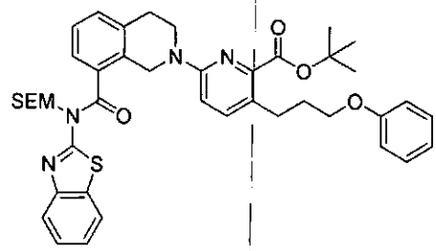
[00795] Etapa 4: Síntesis de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-fenoxiprop-1-inil)picolinato de ter-butilo (**121D**)



(121D)

[00796] Un Cs_2CO_3 presecado (378 mg, 1,16 mmol) se añadió el compuesto **121C** (180 mg, 0,26 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenilo (18 mg, 0,04 mmol) y bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II) (3,2 mg, 0,012 mmol). La atmósfera se purgó con nitrógeno y después de la adición de propionitrilo (3,0 mL) la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. antes de añadir éter fenilpropargílico (205 mg, 1,54 mmol). La mezcla se calentó a 105 °C durante 1 hr, se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (1x), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice usando un gradiente de PE:EtOAc 100:0-85:15, para dar el producto (90 mg, 47%): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,38-7,26 (m, 5H), 6,99 (m, 3H), 6,82 (d, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 1,60 (s, 9H), 0,97 (t, 2H), -0,09 (s, 9H).

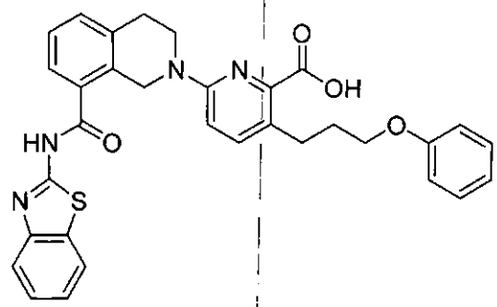
[00797] Etapa 5: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-fenoxipropil)picolinato de ter-butilo (**121E**):



(**121E**)

[00798] PtO_2 (4,8 mg, 0,020 mmol) se añadió a una solución del compuesto **2D** (60 mg, 0,080 mmol) en EtOAc (2,0 mL) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de H_2 durante 2 hrs. La mezcla se filtró, se lavó con EtOAc y se concentró para dar el producto **121D** (55 mg, 92%): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,40-7,23 (m, 6H), 6,97-6,82 (m, 4H), 5,97 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,62 (s, 9H), 0,97 (t, 2H), -0,09 (s, 9H).

[00799] Etapa 5: Preparación del compuesto del título **121**:

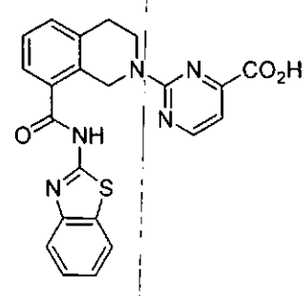


(**121**)

[00800] El compuesto **121E** (55 mg, 0,073 mmol) se disolvió en 1 mL de EtOH. El agua (1 mL) se añadió seguido de 1 mL de HCl concentrado. La reacción se agitó a 50 °C durante 12 horas. Los sólidos que se precipitaron se recogieron por filtración y se enjuagaron con agua. El sólido se purificó por HPLC preparativa para dar un sólido blanco: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,09 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,97 (t, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,87-6,94 (m, 4H), 7,25-7,42 (m, 5H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 8,01(m, 1H); LCMS m/z 565,7 (M+1).

Ejemplo 122

[00801] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)pirimidin-4-carboxílico (**122**):



(**122**)

[00802] Una mezcla del compuesto **1B** (309 mg, 1 mmol), ácido 2-cloropirimidin-4-carboxílico (134,5 mg, 1 mmol), carbonato de cesio (975 mg, 3 mmol) en 2 ml de DMSO se calentó hasta 60 °C durante 6 h. El producto se vertió en agua y se precipitó de la solución y se recogió por filtración. El material crudo se cromatografió (SiO_2, 20 % metanol en diclorometano) para obtener **37** en forma de un polvo blanco: LCMS (97 % de pureza); tiempo de retención = 8,70 min, 432,0 [M + H]; ^{1}HRMN (300 MHz, DMSO): 8,60 (1H, d), 8,25 (1H, d), 7,80 (1H, m), 7,60 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,1-7,2 (2H, m), 7,0 (1H, t), 6,75 (1H, d), 5,25 (2H, s), 3,95 (2H, t), 2,85 (2H, t).

Ejemplo 123

[00803] Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-cloropirimidin-4-carboxílico (**123**).

[00804] Una mezcla del compuesto **1B** (309 mg, 1 mmol), ácido 5-cloro-2-metansulfonil-pirimidin-4-carboxílico (236 mg, 1 mmol) y carbonato de cesio (975 mg, 3 mmol) en 2 ml de DMSO se calentó hasta 60 °C durante 6 h. El producto se precipitó de la solución por adición de agua y se recogió por filtración. El material crudo se cromatografió (SiO_2, 20 % metanol en diclorometano) para obtener el compuesto del título **123** en forma de un polvo blanco: LCMS (96 % de pureza): m/z 465,9 [M + H].

Ejemplo 124

[00805] La medición de competición de los compuesto de la invención con F-Bak para un sitio de ligazón de proteína de la familia Bcl - 2 (Bcl-x_L), para la cual se utilizó un ensayo de ligazón TR-FRET (Time Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer, Transferencia de Energía de Resonancia por Fluorescencia Resuelta en el tiempo).

[00806] Los compuestos de ensayo fueron diluidos seriamente en DMSO empezándose con 50 µM (2x la concentración de partida; DMSO al 10%) y 10 µL transferido a una placa de cavidades de 384 cavidades. Seguidamente se añaden 10 µL de una mezcla de proteína/sonda/anticuerpo en cada cavidad, con las concentraciones finales indicadas en la Tabla 2.

Tabla 2

Proteína	**Sonda**	**Proteína (nM)**	**Sonda (nM)**	**Anticuerpo**	**Anticuerpo (nM)**
GST-Bcl-x_L	**F-Bak (GQVGRQLAIIGDK(6-**	**1**	**100**	**Tb-anti-GST**	**1**

	FAM)INR-amida)				

[00807] Luego, se mezclaron las muestras en un dispositivo de agitación durante un minuto, y a continuación se las sometió a incubación durante dos horas adicionales a temperatura ambiente. Para cada placa de ensayo se incluyó una mezcla de sonda/anticuerpo y de proteína/anticuerpo/sonda en calidad de control negativo y positivo, respectivamente. Se midió la fluorescencia en el ENVISION (Perkin Elmer) para lo cual se utilizó un filtro de excitación de 340/35 nm y filtros de emisión de 520/525 (F-Bak) y 495/510 nm (anticuerpo Tb- etiquetado anti-his). Se determinaron las constantes de disociación (K_i) mediante la ecuación de Wang (ver 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). Es posible llevar a cabo el ensayo TR-FRET en la presencia de concentraciones variables del HS (human serum, suero humano) o de FBS (fetal bovine serum, suero fetal de bovino).

[00808] Para fines de comparación, se llevó a cabo la medición de la competición de los compuestos para otros sitios de ligazón de proteína de la familia Bcl-2 (por ejemplo, Bcl-2, Mcl-1) para lo cual se utilizó el ensayo de ligazón TR-FRET en el cual se reemplazó el GST-Bcl-x_L del ensayo T-FRET por otra proteína GST- etiquetada, por ejemplo, GST-Bcl-2, GST-Mcl-1, preparada por nosotros mismos.

[00809] Los resultados de los ensayos de TR-FRET (K_i en micromolar) para compuestos representativos de la invención indicados en la Tabla 1 se proveen seguidamente en el mismo orden en que aparecen en la Tabla 1:0,077, 0,0002, 0,0002, 0,0003, 0,001, 0,0002, 0,007, 0,00006, 0,00007, 0,0001, 0,0001, 0,0003, 0,0007, 0,006, 0,003, 0,006, 0,004, 0,004, 0,009, 0,003, 0,00005, 0,019, 0,002, 0,007, 0,0003, 0,003, 0,001, 0,001, 0,023, 0,0004, 0,0001, 0,017, 0,0003, 0,004, 0,004, 0,005, 0,004, 0,005, 0,0002, 0,0004, 0,0001, 0,002, 0,005, 0,00007, 0,001, 0,001, 0,0001, 0,00005, 0,012, 0,002, 0,0003, 0,00005, 0,00005, 0,00005, 0,0006, 0,00005, 0,00007 (w/1% HS), 0,0005, 0,0003, 0,176, 0,0003, 0,13, 0,248, 0,00005, 0,00007, 0,0001, 0,00005, 0,0002, 0,0005, 0,040, 0,174, 0,003, 0,00008, 0,00005, 0,00005, 0,008, 0,007, 0,00005, 0,0001, 0,0005, 0,00005, 0,00005, 0,00005, 0,00005, 0,00005, 0,00007, 0,00005, 0,00005, 0,0001, 0,00005, 0,0007, 0,00005, 0,00005, 0,002, 0,00005, 0,0001, 0,00005, 0,010, 0,125, 0,0005, 0,0007, NA, NA, NA, 0,15, 0,0662, 0,197, 0,66, NA, NA, NA, 0,0106, 0,0189, 0,00018, NA, 0,0006, 0,00015, 0,00004, 0,000004, 0,003, 0,000006 (con HS al 1% HS), 0,00001,

0,00004, 0,00002, 0,00005, NA, 0,0006, NA, NA, NA, 0,002, 0,0002, 0,000023, NA, 0,0003, 0,001, 0,0002, 0,00007, 0,00002, NA, 0,000487, 0,000088, NA, NA, NA, NA, >0,66 y NA. Tal como se la utiliza en la presente, abreviatura "NA" (not available) significa que los datos para el compuesto no están disponibles.

[00810] En una forma de realización, los compuestos de la invención inhiben selectivamente la proteína de la familia Bcl-2, el Bcl-x_L, por sobre otras proteínas de la familia Bcl-2, tales como Bcl-2 y Mcl-1. A los fines de comparación, los datos (K_i en micromolar) de la medición de la competición por determinados compuestos de la invención (es decir, los compuestos 52, 58, 64, 70, 74, 76, 81, 82, 84, 88, 93, 94, 97, y 100 en la Tabla 1) con F-Bak para el sitio de ligazón de Bcl-2 para lo cual se utilizó el ensayo de ligazón TR-FRET, son 0,13, 0,31, 0,09, 0,5, 0,06, 0,35, 0,11, 0,12, 0,14, 0,3, 0,155, 0,572, 0,272 y 0,219, respectivamente.

Ejemplo 125

[00811] La medición de la competición de los compuestos de la invención con Bim26-mer por un sitio de irrigación de proteína de la familia Bcl- 2 se llevó a cabo utilizando un ensayo de ligazón Alpha Screen Bcl-x_L:

[00812] Se utilizó el ensayo con ALPHASCREEN™ para las proteínas BH3 a los efectos de identificar por detección sistémica proteínas de la familia Bcl-2, consistente en moléculas pequeñas activas. Para determinar una estimación exacta del IC_{50}, se ensayaron los compuestos de manera rutinaria con concentraciones de partida ,100µM y/o 1µM y titulados tres veces, en serie, a lo largo de 11 diluciones.

[00813] Para el ensayo, se utiliza la tecnología ALPHASCREEN™ que se basa en perlas aceptoras y donantes recubiertas de hidrogel que tienen grupos funcionales para su conjugación a una proteína (por ejemplo, GST-hmMcl-1, GST-Bcl-xL o GST-Biotina) y un péptido (Biotin-Bak, Biotin -Bim) respectivamente. Las perlas entran en una proximidad estrecha cuando interactúan la proteína y los péptidos. Las perlas donantes contienen un fotosensibilizador que convierte el oxígeno en una forma excitada de O_2 con una excitación de 680 nm. La energía se transforma desde el oxígeno singlete y reacciona con agentes quimioluminiscentes sobre la perla aceptora, resultando una emisión de luz 520 - 620 nm. Los compuestos de la invención, cuando se los añade a la reacción, pueden reducir la intensidad de la luminiscencia, en función de la inhibición de proximidad de las perlas aceptoras y donantes. Con esta información, se calculó el IC_{50} de cada compuesto.

[00814] Materiales

[00815] Las proteínas GST-Bcl-xL, GST-hmMcl-1 y GST biotiniladas fueron preparadas por nosotros mismos y se las almacenó como soluciones madre a una temperatura de -80°C. Los péptidos Bak-biotinilado y Bim-biotinilado fueron comprados a Auspep y se los almacenó en forma de soluciones madre de 500µM en DMSO al 100% a -80°C. El kit de detección ALPHASCREEN™ GST (Glutathione-S-Transferase) Detection Kit fue provisto por Perkin Elmer Lifesciences (Cat #6760603R). Las Proxiplates, placas blancas de fondo plano de 384 cavidades fueron comprados a Interpath Services, Melbourne (Cat #784075). Los sellos para recubrir las placas fueron comprados a Proscience, Melbourne (Cat #784075). Se compró el DMSO a AnalaR. Las placas de 384 cavidades profundas, el Polipropileno 50 µL, y las placas el fondo en V de polipropileno V fueron comprados a Matrical.

[00816] Preparación de los compuestos

[00817] Los compuestos de la intención fueron preparados como material de stock de 10 mM stocks con DMSO al 100 % el día anterior antes de llevarse a cabo el ensayo. Una cantidad de 12 µL de DMSO al 100% y 6 µL de compuesto 10mM (es decir 3.333 mM, final 100 µM) fue añadida a las columnas 1 y 12 en las placas de compuesto de fondo en V, de 50 µL. Para lograr una composición con una concentración final de 1 µM, en una placa Matrical separada se añadieron 28 µL de DMSO al 100% y 2 µL de compuesto 10mM en una cavidad, se mezcló bien, se tomaron 2 µl de esta solución y se los añadió a 38 µL de DMSO al 100%. Se añadieron 20 µL de esta solución a la placa matricial de ensayo. En las placas de ensayo se incluyeron varios compuesto de control. Para las cavidades de control, se añadieron 15 µl de DMSO al 100% solamente en las cavidades adecuadas de cada placa. Seguidamente se diluyeron consecutivamente las placas de compuesto dos veces mediante el MiniTrak. Una vez que se completaron las titulaciones, la placa de compuesto fue recubierto de inmediato con un sello de foil a efectos de impedir la evaporación.

[00818] Preparación del tampón

[00819] Los tampones de ensayo y de los compuestos fueron preparados en estado fresco. Cada placa de compuesto titulado fue ensayada por duplicado. Los siguientes volúmenes fueron suficientes para procesar 12 Proxiplacas (4 placa de ensayo ensayadas por duplicado en cada uno de los ensayos de Bclxl, hmMcl y cada uno de los contra ensayos)

Tampón de ensayo

[Stock]		[Final]		[Volumen para 100 mL]
1 M	Hepes pH 7.4	50	mM	5 mL
1 M	DTT	10	mM	1 mL
4 M	NaCl	100	mM	2.5 mL
10 %	Tween-20	0,05	%	0,5 mL
10 mg/mL	de caseína	0,1	mg/mL	1 mL
Milli-Q H_2O				90 mL

Tampón para perlas

[Stock]		[Final]		[Volumen para 100 mL]
1 M	Tris-HCL pH 7.5	50	mM	5 mL
10 %	Tween-20	0,01	%	0,1 mL
10 mg/mL	de caseína	0,1	mg/mL	1 mL
Milli-Q H_2O				93.9 mL

[00820] Preparación de proteínas y de péptidos; y rendimiento del ensayo

1. Se utilizaron los tampones de ensayo y de perlas para preparar las soluciones de aceptores y donantes. Las perlas ALPHASCREEN™ son sensibles a la luz por lo que se las prepara en un ambiente oscurecido. Se añadieron 2,5 µl de perlas por 1 mL de tampón..
2. Se calculó el volumen de proteína o péptido a ser utilizado, mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{C1}{C2} \times V1 \times 2 = V2$$

C_1 = concentración final de proteína/péptido

C_2 = concentración de stock de proteína/péptido

V_1 = volumen total de solución de aceptor/donante

V_2 = Volumen de proteína/péptido de stock a ser añadido a la solución de aceptor/donante

3. Se prepararon los componentes de ensayo en forma de soluciones separadas para Aceptor y Donante. La Solución de Aceptor contenía perlas aceptoras y proteína objetivo, mientras que la Solución de Donante contenía perlas donantes y péptido biotinilado.

hmMcl-1

[Solución de Aceptor] [mL] [Solución de Donante] [

mL]

Tampón de ensayo	10 mL	Tampón de ensayo	10 mL
Tampón de perla	10 mL	Tampón de perla	10 mL
Tampones de aceptor	50 µL	Borlas aceptoras	50 µL
11.1 µM hmMcl-1	2,9 µL	500 µM B-Bak	0,32µL
Proteína final	[0,8 nM]	Péptido final	[4 nM]

Bcl-xL

[Solución de aceptor]	[mL]	[solución de donante]	[mL]
Tampón de ensayo	10 mL	Tampón de ensayo	10 mL
Tampón de perla	10 mL	Tampón de perla	10 mL
Tampones de aceptor	50 µL	Borlas aceptoras	50 µL
23.5 µM Bcl-XL	1,02 µL	500 µM B-Bim	0,16µL
Proteína final	[0,6 nM]	Péptido final	[2 nM]

contra-GST

[Solución de aceptor]	[mL]	[Solución de donante]	[mL]
Tampón de ensayo	10 mL	Tampón de ensayo	8 mL
Tampón de perla	10 mL	Tampón de perla	8 mL
Tampones de aceptor	50 µL	Borlas aceptoras	50 µL
77 µM B-GST	1,04 µL		
Proteína Fina	[2 nm]		

4. Después de haberse preparado las soluciones, se las dejó en incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente a efectos de permitir que las perlas se liguen a la proteína y al péptido.
5. 50 µL de la solución de Bcl-xL, 50 µL de la solución de hmMcl-1 y 50 µL of GST biotinilado, fueron añadidos en cavidades profundas separadas sobre una placa de ensayo. Se añadió un control de 50 µL de tampón de ensayo/perla en placas de cavidad separadas (sin proteína).
6. Se añadieron 50 µL de solución de Bim y 50 µL de solución de Bak en placas de cavidades profundas separadas.

7. Se transfieren 0,3 µL de muestra desde la placa de compuesto a cada placa de ensayo.
8. Se somete a incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente, seguidamente se añaden 5 µL de la solución de Donante. Después de la adición de la solución de Donante, se aplican golpecitos suaves a las placas y se las sella individualmente con película adhesiva.
9. Seguidamente se colocaron las placas en la lectora de placas Envision 2103 para su análisis..

[00821] Análisis de los datos

[00822] Se calculó una inhibición porcentual mediante la siguiente ecuación:

$$\%\text{ de inhibición} = 100 * \left(1 - \left[\frac{(x - \mu^-)}{(\mu^+ - \mu^-)}\right]\right)$$

x = RFU obtenido después del tratamiento con el compuesto

μ^- = RFU obtenido para los controles negativos (controles sin proteína)

μ^+ = RFU obtenido para los controles positivos (controles con vehículo DMSO)

[00823] Se calcularon los valores de IC_{50} v mediante ajustes no lineal de cuadrados mínimos de los datos arriba indicados, por ejemplo, para la ecuación XLfit3 205: y=A+((B-A)/(1+((C/x)^D))).

[00824] La calidad de los resultados de los ensayos fueron supervisados mediante determinación del factor Z Primo para cada placa de ensayo, en donde Z Prime => 0,5 para los resultados fue considerado como fiable (Zhang *et al*, J Biomol Screening, 4:67-73, 1999).

[00825] Los resultados de Alphascreen (IC_{50} en micromolar) para los compuesto de la invención dados a título de ejemplo , es decir los compuestos indicados en la Tabla 1, vs la proteína Bcl-x_L se proveen seguidamente en el mismo orden en que aparecen en la Tabla 1: 0,10, 0,001, 0,001, 0,0008, 0,002, 0,002, 0,025, 0,0005, 0,0008, 0,001, 0,002, 0,004, 0,010, 0,020, 0,010, 0,010, 0,020, 0,006, NA, 0,008, 0,0003, 0,050, 0,001, 0,027, 0,0009, 0,005, 0,007, 0,008, 0,117, 0,0003, 0,0003, 0,050, NA, 0,005, 0,010, NA, NA, 0,005, NA, NA, 0,0007, 0,007, NA, NA, 0,004, NA, NA, 0,0003, 0,080, 0,010, 0,006, NA, NA, NA, NA, NA, NA, NA, NA, NA, NA,1.6, 0,574, NA, NA, NA, NA, NA, NA, 0,26, 0,57, NA, NA, NA, 0,0001, 0,086, 0,034, NA, NA, NA, NA, NA, NA, NA, NA, NA, NA, NA, NA, NA, NA, NA, NA, NA, NA, NA, NA, NA, NA, NA, NA, 0,14, NA, NA, NA, 0,865, 7.5, 4, 0,31, 0,124, 0,0776, 0,598, 19, 0,030, 0,003, 0,136, 0,041, 0,0009,

NA, NA, NA, 0,0002, 0,0002, 0,017, 0,0004, 0,0003, 0,00014, 0,0004, NA, 0,0924, 0,0106, 0,34, NA, NA, 0,020, 0,0009, 0,0012, 0,0011, 0,0022, 0,0096, 0,00045, NA, NA, NA, 3.8, NA, NA, NA, NA, NA, NA, NA y NA. Tal como se lo utiliza en la presente, la abreviatura "NA" (not available) indica que no hay datos disponibles para el compuesto.

Ejemplo 126

[00826] Ensayo de viabilidad de las células:

[00827] Generalidades:

[00828] También es posible determinar la eficacia de los compuestos de la presente invención mediante ensayos basados en la matanza de células, para lo cual se utiliza una variedad de cepas de células y modelos de tumores de ratón. Por ejemplo, es posible evaluar su actividad sobre la viabilidad de las células utilizando un panel de cepas de células cultivadas, tumorigénicas o no tumorigénicas, así como también sobre poblaciones de células primarias de ratón o humanas. En un conjunto de condiciones dado a título de ejemplo, se cultivan 5.000-20.000 células a 37 °C y bajo CO_2 al 10% en medios de cultivo adecuados (por ejemplo, 100 µL de medio Dulbecco's Modified Eagle's medium complementado con suero fetal de ternero al 10%, asparaginasa, y 2-mercaptoetanol en el caso de los tumores de ratón pre-B Eµ-Myc) en placas de 96 cavidades. Es posible supervisar la viabilidad de las células y las cantidades totales de células después de varias horas a varios días de incubación con 1 nM-100 µM de los compuestos a efecto de identificar aquellos que matan a EC_{50}<10 µM. Es posible determinar la viabilidad de las células en base a la capacidad de las células de excluir el yoduro de propicio (10 µg/mL mediante ensayos de inmunofluorescencia con longitudes de onda de emisión de 660-675 nm en un citómetro de flujo (BD FACScan) o mediante detección luminescente después de incubación con CELL TITER-GLO®. Como alternativa, es posible utilizar un ensayo calorimétrico de elevada productividad tal como el CELLTITER® 96 Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega). La muerte de las células por apoptosis se confirma por pre-incubación de las células con 50 µM de un inhibidor caspasa tal como zVAD-fmk.

[00829] a. Ensayo de la viabilidad de las células para el caso de los MEF (Mouse Embryonic Fibroblasts, Fibroblastos Embriónicos de Ratón) Mcl-$1^{-/-}$

[00830] Se requiere la neutralización de ambas proteínas antiapoptóticas Bcl-x_L y Mcl-1 en células normales antes de que la célula experimente una apoptosis por intermedio de la trayectoria corriente abajo De Bax/Bak. *Véase*, Chen, L. *et al.*

Mol. Cell (2005) 17, 393-403; Willis, S.N. *et al. Genes Dev.* (2005) 19, 1294-1305. Un compuesto que solamente apunte al Bcl-x_L no debería afectar las células normales, pero podría matar determinadas células de cáncer si las mismas se basan más en Bcl-x_L y menos sobre otras proteínas antiapoptóticas, por ejemplo, Mcl-1, para su supervivencia. Para reflejar esto, se ensayaron los compuestos de la invención para establecer su efecto sobre la supervivencia de MEF (mouse embryo fibroblasts, fibroblastos embrionarios de ratón) de tipo salvaje (wt, wild type), MEF Bax/Bak de double knockout (BB DKO), MEF que expresaban Noxa, y MEF que expresaban Bad. El Noxa neutraliza específicamente el Mcl-1 Por ello, los MEF que expresan Noxa reflejan tipos de células cancerosas que se basan en Bcl-x_L para su supervivencia, y que deberían ser mucho más sensibles a ser muertas por un compuesto que apunte a Bcl-x_L que los MEF donde ambos Bcl-x_L y Mcl-1 tienen un efecto protector.

[00831] El este ensayo, se utilizaron células Mcl-$1^{(-/-)}$ para confirmar que la apoptosis de las células en la presencia de pequeñas moléculas miméticas de BH3 era debida a la desactivación predominante de Bcl-x_L. Esta desactivación deja al Bax/Bak sin restricciones y tiene como resultado la apoptosis. El ensayo luminiscente de viabilidad de las células CELLTITER-GLO Luminescent Cell Viability Assay es un método homogéneo para determinar la cantidad de células viables en un cultivo, sobre la base del ATP presente. La cantidad de ATP está relacionada con la presencia de células metabólicamente activas de manera tal que después de la lisis celular la cantidad de ATP es proporcional a la cantidad de luminiscencia medida.

[00832] Materiales

[00833] Los MEF (mouse embryonic fibroblasts, fibroblastos embrionarios de ratón) SMcl-$1^{(-/-)}$ son una cepa de células adherentes preparadas por nosotros (in house). Los MEF fueron cultivados en frascos para el cultivo de tejidos de Iwaki de 75 cm^2 (cat # 3123-075) con un medio FMA que consiste en:

- 89% de DME Kelso
- suero fetal de ternero desactivado por calor FCS (foetal calf serum) (Hyclone cat # SH30396.03)
- 1% 10 mM asparagina (Fluka cat #11149)
- Se añaden 275 µl de una dilución 1:2000 de 2-mercaptoetanol al volumen final de 500ml de FMA (Sigma cat #M7522; diluido en MT-PBS)

[00834] Se almacenó el FMA a 4°C y se utilizó a 37°C. Se cultivaron los MEF en

el medio FMA y se cosechó en MT-PBS y tripsina. Para los ensayos de la celular, se sembraron las figuras separadamente en placas con FCS-FMA al 10% y FCS-FMA al 1%.

El FCS-FMA al 1% consiste en:

- 98% de DME Kelso
- 1% FCS (suero fetal de ternero) desactivado por calor (Hyclone cat # SH30396.03)
- 1% 10mM asparagina (Fluka cat #11149)
- Se añaden 275 µl de una dilución 1:2000 de 2-mercaptoethanol al volumen final de 500 ml (Sigma cat #M7522; diluido en MT-PBS)

[00835] Se llevaron a cabo los ensayos mediante placas de tipo cultivo de tejidos de 384 cavidades, blancos, planos y de fondo transparente Greiner (Interpath #781098). Los compuestos fueron preparados en placas de 384 cavidades del fondo en V, de 25 µl, Matrical (cat #MP101-2-PP), selladas con foil de aluminio provistos por Beckman Coulter (cat #538619) y se las almacenó a 12°C durante la noche. La preparación de los compuestos y las titulaciones fueron llevadas a cabo en DMSO de tipo AnalaR (Merck cat #1.02952.2500). El ensayo utilizado para detectar la viabilidad celular es el CELLTITRE-GLO™, comercializado por Promega (cat # G7572), almacenado a -20°C y utilizado a 37°C.

[00836] Los sistemas automatizados que pueden utilizarse en este ensayo incluyen: 1) Multidrop – Se utilizó el dispensador MULTIDROP 384 (ThermoLabsystems) para dispensar células asépticamente en las placas de ensayo; 2) MiniTrak - se utilizó el sistema MiniTrak de Perkin Elmer para titular las placas de compuesto; 3) Zymark - se utilizó el sistema Zymark Sciclone ALH3000 System con un cabezal pintool de 100nL para añadir los compuestos a las células; 4) EnVision - se utilizó la lectura de placas EnVision para medir la viabilidad por medio de la detección de la luminiscencia.

[00837] Los compuestos de la invención fueron preparados en forma de una solución 10 mM en DMSO al 100 %, y se los almacenó a una temperatura de -20 °C. Los compuestos fueron descongelados a temperatura ambiente y dispensados en una placa Matrical de 384 cavidades. En calidad de control, a las placas se añadieron compuestos de control Standard, por ejemplo etopósido 32,3 mM.

[00838] Es posible sellar las placas y almacenárselas a 12 °C durante la noche. Las placas de control fueron dejadas descongelarse a temperatura

ambiente y los compuestos fueron titulados 1:3 en DMSO al 100% en el MiniTrak (véase el capítulo de métodos en lo que sigue- día 3).

[00839] Método

[00840] 1. Dia Uno- Desdoblamiento de las Células

[00841] Se aspiró el medio y se lavaron las células Mcl-$1^{(-/-)}$ con 10 mls de MT-PBS entibiado. Se aspiró el MT-PBS y se añadió 1ml de tripsina. Los frascos T75 fueron sometidos a incubación a 37°C hasta que las células se desprendieron. Se añadió 4 ml de medio FCS FMA al 10% a las células tripsinizadas, y el volumen entero fue transferido a un tubo centrífugo de 50 ml y centrifugado durante tres minutos a 250 g. Se aspiró el material sobrenadante, y las pellas fueron resuspendidas en 10 ml of FCS FMA al 1%. Se añadieron 3ml de esta suspensión de células en un frasco limpio de 75 cm^2 que contenía 17 ml de FCS FMA al 10%, con lo que se lleva a cabo una división 3:10. Se utilizó la suspensión celular restante para llevar a cabo una división 1:50 el otro frasco de 75 cm^2 para un cultivo posterior.

[00842] 2. Día dos- Sembrado de las Placas de Ensayo y Preparación de las placas de compuestos

[00843] Se cosecharon las células como para el paso 1 del método, y las pellas fueron suspendidas en 3 ml de FCS FMA al 10%. Se determinó la cantidad de células por conteo en un hemocitómetro Neubauer, y se calculó la dilución de manera de lograr una densidad de 1 x 10^4 células ml^{-1} (500 células por cavidad en un 50 µl de medio). Se prepararon diluciones separadas en 50 ml de solución de FCS FMA al 10% y en 50 ml de solución de FCS FMA al 1%, respectivamente.

[00844] Se prepararon cuatro placas de ensayo para cada placa de ensayo: dos placas de 384 cavidades que contienen células Mcl-$1^{(-/-)}$ en FCS FMA al 10% y dos otras placas que contienen células Mcl-$1^{(-/-)}$ en FCS FMA al1%.

[00845] Mediante el Multidrop se dispensaron 25 µl de células en la totalidad de las 384 cavidades de las placas de ensayo. Se dejaron las placas el reposo en una capa no apilada a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos (para minimizar los efectos de borde), y luego se la colocó en forma de una sola capa en la incubadora a 37°C. Se dejaron las placas en incubación durante la noche.

[00846] 3. Día tres - Titulación de las Placas de Compuestos y Tratamiento de las células

[00847] Se titularon las placas de compuesto, para lo cual se llevó a cabo

tres series de diluciones en serie de 11 puntos con DMSO al 100% en el MiniTrak. Después de la titulación de los compuestos, se añadieron 100 nl de los compuestos a las placas de células mediante el Zymark Sciclone Pintool. Esto fue una dilución 1:250 del compuesto, por lo que la concentración final más elevada del compuesto fue el de 40 µM. Seguidamente se llevaron las placas de regreso a la incubadora a 37°C, y se las dejó en incubación durante la noche.

[00848] 4. Día cuatro- Análisis de la Viabilidad

[00849] Se preparó la solución CELLTITRE-GLO™ en base a las instrucciones del fabricante mediante la reconstitución del substrato de CELLTITRE-GLO™Substrate con tampón CELLTITRE-GLO™Buffer, y almacenó después de su uso a -80°C. Se retiraron las placas de la incubadora y se las dejó equilibrarse a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron 25 µl de CELLTITRE-GLO™ diluido a cada cavidad de las placas de ensayo mediante el Multidrop. Se mezclaron las placas sobre una sacudidora de placas durante 15 minutos antes de su lectura en el Envision mediante el protocolo de luminiscencia.

[00850] Análisis de los Datos

[00851] Se calculó la inhibición porcentual mediante la siguiente ecuación:

$$\%\text{ de inhibición} = 100 * \left(1 - \left[\frac{(x - \mu^-)}{(\mu^+ - \mu^-)}\right]\right)$$

x = CPS obtenido después del tratamiento de la muestra compuesto

μ^- = CPS obtenido para los controles negativos

μ^+ = CPS obtenido por los controles positivos

[00852] Se obtuvieron los valores IC_{50} mediante adaptación non lineal de cuadrados mínimos de los datos, para lo cual se utilizó por ejemplo el análisis logístico de cuatro parámetros (XLFit 4 eqn #205; y=A+((B-A)/(1+((C/x)^D))).

[00853] La calidad de los resultados de los ensayos fue supervisada mediante la determinación del factor Z' para cada placa de ensayo, y el valor Z' ≥ 0,5 por los resultados fue considerado como robusto (Zhang *et al*, J Biomol Screening, 4:67-73, 1999).

[00854] Los resultados de viabilidad de las células MEF Mcl-$1^{-/-}$ KO (es decir el EC_{50} expresado en micromolar y el ensayo preservado a cabo en la presencia del suero fetal bovino al 10% para determinados compuestos de la invención, es decir, para los compuestos 58, 64, 74, 81, 82, 84, 88, 94, 97 y 100 indicados en la Tabla 1, son de 1,3, 0,31, 0,007, 0,010, 0,030, 0,022, 0,028, 0,448, 0,026 y 0,399,

respectivamente.

[00855] b. Ensayo de Viabilidad Celular para las Plaquetas

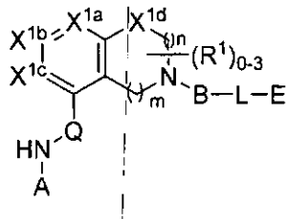
[00856] Se incubó PRP (Platelet rich plasma, plasma rico en plaquetas) con un compuesto de la invención de la invención durante aproximadamente 4 horas a 37 °C. Después de la incubación se equilibraron las plaquetas a temperatura ambiente durante 20 minutos y se añadió un volumen igual de reactivo CELL TITER-GLO™ (Promega Corporation). Se mezclaron muestras durante dos minutos y seguidamente se las dejó equilibrarse durante 10 minutos adicionales a temperatura ambiente. Se cuantificó la luminiscencia generada a partir de las muestras mediante una lectura de placas LJL Analyst. El análisis de los datos fue llevado a cabo mediante GRAPHPAD PRISM 4.0, Los resultados en cuanto a la viabilidad de las plaquetas (es decir EC_{50} expresado en micromolar) para determinados compuestos de la invención, es decir, por los compuestos 54, 74, 75, 78, 79, 86, 87, 88, 90, 95, 96 y 97 indicados en la Tabla 1, son 0,132, 0,021, 0,009, 0,003, 0,003, 0,010, 0,003, 0,003, 0,003, 0,003, 0,354 y 0,003, respectivamente.

[00857] c. Viabilidad Celular de la Cepa de Tumorales Humanas NCI-H146

[00858] Unas células de carcinoma humano de células pulmonares pequeñas NCI-H146 (ATCC, Manassas, VA) fueron aplicadas a razón de 50.000 células por cavidad en placas de cultivo para tejidos de 96 cavidades en un volumen total de cultivo de tejidos de 100 µL complementado con suero humano al 10% (Invitrogen, Carlsbad, CA) y tratados con una dilución seriada de dos veces de los compuestos de interés, de 10 µM a 0,020 µL. Se ensayó cada concentración por duplicado en por lo menos 3 veces separadas. Se determinó la cantidad de células viables después de la 48 horas del tratamiento del compuesto mediante un ensayo MTS no radioactivo de proliferación de células con CELLTITER 96® Aqueous, para lo cual se siguieron las recomendaciones del fabricante (Promega Corp., Madison, WI). Los resultados de la viabilidad de las células NCI-H146 (es decir EC_{50} expresado en micromolar) para determinados compuestos de la invención, es decir, los compuestos 74, 82, 84, 93 y 97 indicados en la Tabla 1, son 0,71, 2.5, 0,61, 3,2 y 2,4 respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

Q está seleccionado del grupo que consiste en –C(O)-, –CH_2-, -$CH(R^a)$- y -$C(R^a)_2$-, en donde R^a es alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4};

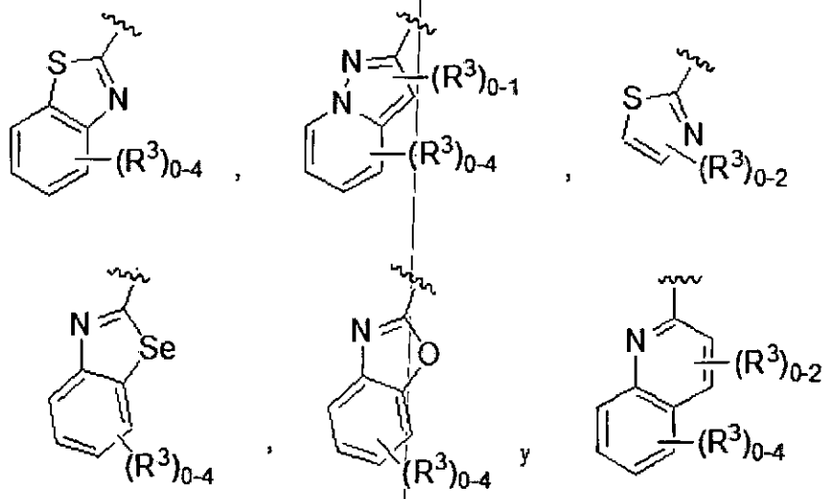
R^1, de estar presente, es un miembro seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, =O, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6} y haloalquilo C_{1-6};

X^{1a}, X^{1b} y X^{1c} están cada uno seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en C(H), $C(R^2)$ y N, en donde al menos uno de X^{1a}, X^{1b} y X^{1c} es C(H) o $C(R^2)$; en donde R^2 está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en –OR^b, -NR^bR^c, -SR^b, -$C(O)OR^c$, -$C(O)NR^bR^c$, -$NR^bC(O)R^d$, -$S(O)_2R^d$, -$S(O)R^d$, -$S(O)_2NR^bR^c$, -R^d, halógeno, -CN y -NO_2, en donde R^b y R^c están cada uno seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4} u opcionalmente R^b y R^c, junto con los átomos a los que está unido, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillos; y R^d está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4} y haloalquilo C_{1-4};

X^{1d} está ausente o está seleccionado del grupo que consiste en –O-, -NH-, -N(alquilo C_{1-4})- y -N(C(O)alquilo C_{1-4})-;

el subíndice m es un número entero de 1 a 2, y el subíndice n es un número entero de 1 a 3; en donde si X^{1d} está presente, entonces el subíndice n es 2 o 3;

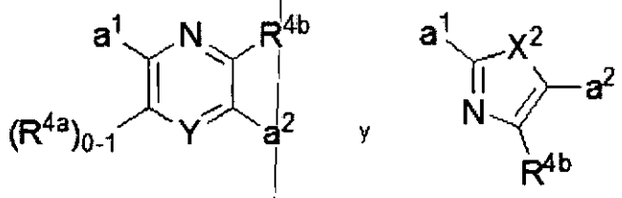
A es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:



;

en donde R^3, de estar presente, está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en $-NR^eR^f$, $-OR^e$, -CN, $-NO_2$, halógeno, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^g$, $-NR^eS(O)R^g$, $-S(O)_2R^g$, $-S(O)R^g$ y $-R^g$, en donde R^e y R^f en cada aparición están cada uno seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4} y $-(CH_2)_{1-4}$ fenilo o R^e y R^f o R^e y R^g, junto con el átomo al que está unido, están opcionalmente combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillos; y R^g está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4} y haloalquilo C_{1-4};

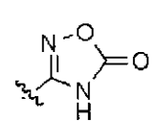
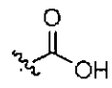
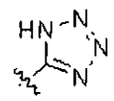
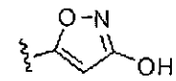
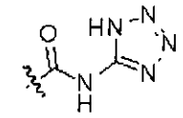
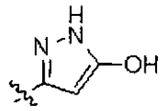
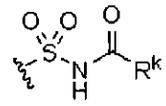
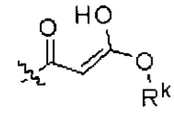
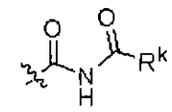
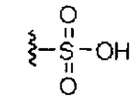
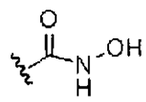
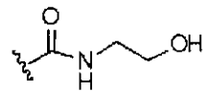
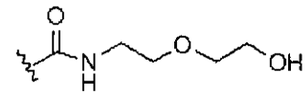
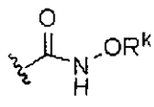
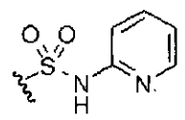
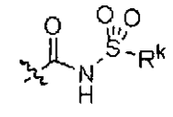
B es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:



,

en donde Y es N, C(H) o $C(R^{4a})$; X^2 es –N(H)-, -N(alquilo $_{C1-3}$)-, O o S; R^{4a}, de estar presente, está seleccionado, de modo independiente, de alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, halógeno y -CN; R^{4b} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en $-C(O)OR^j$, $-C(O)NR^hR^i$, $-C(O)R^i$, $-NR^hC(O)R^i$, $-NR^hC(O)NR^hR^i$, $-OC(O)NR^hR^i$, $-NR^hC(O)OR^j$, $-C(=NOR^h)NR^hR^i$, $-NR^hC(=NCN)NR^hR^i$, $-NR^hS(O)_2NR^hR^i$, $-S(O)_2R^j$, $-S(O)_2NR^hR^i$, $-N(R^h)S(O)_2R^i$, $-NR^hC(=NR^i)NR^hR^i$, $-C(=S)NR^hR^i$, $-C(=NR^h)NR^hR^i$, halógeno, $-NO_2$ y -CN, en donde R^h y R^i en cada aparición

están cada uno seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$-fenilo; R^j está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$ fenilo; R^h y R^i o R^h y R^j, junto con el átomo al que está unido están opcionalmente combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillos; o en la alternativa, R^{4b} está seleccionado del grupo que consiste en:
















y


en donde R^k está seleccionado de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7} y haloalquilo C_{1-6}; a^1 denota el punto de unión del grupo B con el átomo de nitrógeno en la fórmula I y a^2 denota el punto de unión del grupo B con el grupo L en la fórmula I;

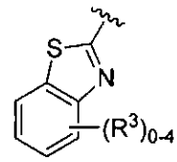
L está ausente o es un ligador seleccionado del grupo que consiste en arilen C_{6-10}-heteroalquileno C_{1-6}, heteroarilen C_{5-9}-heteroalquileno C_{1-6}, heteroalquileno C_{1-6}, alquileno C_{1-6}, haloalquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6}, alquinileno C_{2-6}, -NH-, -S- y -O-, en donde las porciones de alquileno, alquenileno, alquinileno o heteroalquileno del grupo L están sustituidas con 0 a 4 R^{5a} sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-R^m$ y =O y las porciones aromáticas del grupo L están sustituidas con 0 a 4 R^{5b}

sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-OR^n$, $-NR^nR^o$, $-R^n$, $-NO_2$ y CN; en donde R^m está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, heteroalquilo C_{1-6}, heterocicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-6}, heterocicloalquil C_{3-7}-heterocicloalquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} y opcionalmente cualquiera de dos sustituyentes R^{5a} unidos al mismo átomo o a diferentes átomos de L se puede combinar para formar un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillos; y en donde R^n y R^o, en cada aparición, están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6} y haloalquilo C_{1-6} y en donde opcionalmente R^n y R^o, junto con los átomos a los que está unido, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillos;

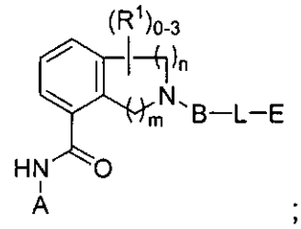
E es hidrógeno o halógeno; o en la alternativa E está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo C_{5-6}, heterocicloalquilo C_{3-7} y cicloalquilo C_{3-7} y opcionalmente fusionado con E son 1 o 2 anillos seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, un anillo benceno y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros, en donde E y cada anillo opcionalmente fusionado con E está independientemente sustituido con 0 a 5 R^6 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-NR^pR^q$, $-SR^p$, $-OR^p$, $-C(O)OR^p$, $-C(O)NR^pR^q$, $-C(O)R^p$, $-NR^pC(O)R^q$, $-OC(O)R^r$, $-NR^pC(O)NR^pR^q$, $-OC(O)NR^pR^q$, $-NR^pC(O)OR^r$, $-C(=NOR^p)NR^pR^q$, $-NR^pC(=N\text{-}CN)NR^pR^q$, $-NR^pS(O)_2NR^pR^q$, $-S(O)_2R^r$, $-S(O)_2NR^pR^q$, $-R^r$, $-R^s$, $-NO_2$, $-N_3$, =O, -CN, $-Z^1\text{-}NR^pR^q$, $-Z^1\text{-}SR^p$, $-Z^1\text{-}OR^p$, $-Z^1\text{-}C(O)OR^p$, $-Z^1\text{-}C(O)NR^pR^q$, $-Z^1\text{-}C(O)R^p$, $-Z^1\text{-}NR^pC(O)R^q$, $-Z^1\text{-}OC(O)R^r$, $-Z^1\text{-}NR^pC(O)NR^pR^q$, $-Z^1\text{-}OC(O)NR^pR^q$, $-Z^1\text{-}NR^pC(O)OR^r$, $-Z^1\text{-}C(=NOR^p)NR^pR^q$, $-Z^1\text{-}NR^pC(=N\text{-}CN)NR^pR^q$, $-Z^1\text{-}NR^pS(O)_2NR^pR^q$, $-Z^1\text{-}S(O)_2R^r$, $-Z^1\text{-}S(O)_2NR^pR^q$, $-Z^1\text{-}NO_2$, $-Z^1\text{-}N_3$, $-Z^1\text{-}R^s$ y $-Z^1$-CN; en donde Z^1 está seleccionado del grupo que consiste en alquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6}, alquinileno C_{2-6}, heteroalquileno C_{1-6}, heterocicloalquilo C_{3-7} y cicloalquilo C_{3-7}; R^p y R^q están cada uno seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6},

cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo C_{3-7}, fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$-fenilo; R^r está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo C_{3-10}, fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$-fenilo; opcionalmente dentro de cada sustituyente R^6, R^p y R^q o R^p y R^r, junto con el átomo al que está unido, están opcionalmente combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillos; R^s está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo C_{5-6}, heterocicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-7} y opcionalmente fusionado con R^s son 1 o 2 anillos seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo benceno y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros y en donde R^s y cada anillo opcionalmente fusionado con R^s está sustituido cada uno, de modo independiente, con 0 a 5 R^7 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-NR^tR^u$, $-SR^t$, $-OR^t$, $-C(O)OR^t$, $-C(O)NR^tR^u$, $-C(O)R^t$, $-NR^tC(O)R^v$, $-OC(O)R^v$, $-NR^tC(O)NR^tR^u$, $-OC(O)NR^tR^r$, $-NR^tC(O)OR^v$, $-C(=NOR^t)NR^tR^u$, $-NR^tC(=N\text{-}CN)NR^tR^u$, $-NR^tS(O)_2NR^tR^u$, $-S(O)_2R^v$, $-S(O)_2NR^tR^u$, $-R^v$, $-NO_2$, $-N_3$, =O, -CN, $-Z^2\text{-}NR^tR^u$, $-Z^2\text{-}SR^t$, $-Z^2\text{-}OR^t$, $-Z^2\text{-}C(O)OR^t$, $-Z^2\text{-}C(O)NR^tR^u$, $-Z^2\text{-}C(O)R^v$, $-Z^2\text{-}NR^tC(O)R^u$, $-Z^2\text{-}OC(O)R^v$, $-Z^2\text{-}NR^tC(O)NR^tR^u$, $-Z^2\text{-}OC(O)NR^tR^u$, $-Z^2\text{-}NR^tC(O)OR^v$, $-Z^2\text{-}C(=NOR^t)NR^tR^u$, $-Z^2\text{-}NR^tC(=N\text{-}CN)NR^tR^u$, $-Z^2\text{-}NR^tS(O)_2NR^tR^u$, $-Z^2\text{-}S(O)_2R^v$, $-Z^2\text{-}S(O)_2NR^tR^u$, $-Z^2\text{-}NO_2$, $-Z^2\text{-}N_3$ y $-Z^2$-CN; en donde Z^2 está seleccionado del grupo que consiste en alquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6}, alquinileno C_{2-6}, heteroalquileno C_{1-6}, R^t y R^u están cada uno seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-(CH_2)_{1-4}$-fenilo, cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{3-7}; R^v está seleccionado de alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-(CH_2)_{1-4}$-fenilo, cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{3-7}; y dentro de cada sustituyente R^7, R^t y R^u o R^t y R^v, junto con el átomo al que está unido, opcionalmente se combinan para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación **1**, en donde A es



3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación **1 o 2**, en donde el compuesto es de la fórmula

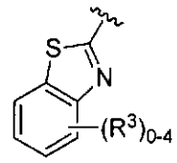


I-a

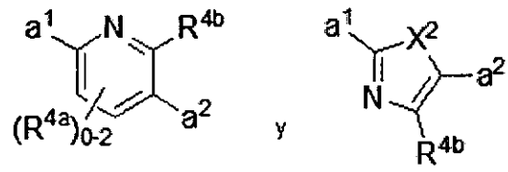
en donde R^1 es halógeno, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6} u =O;

el subíndice n es el número entero 2 o 3; y el subíndice m es un número entero de 1 a 2

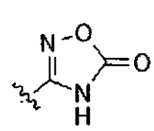
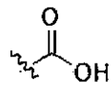
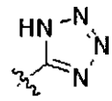
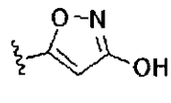
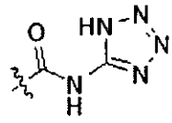
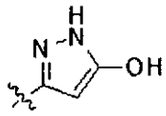
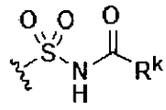
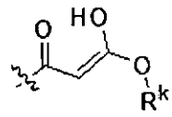
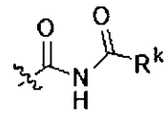
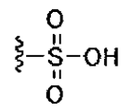
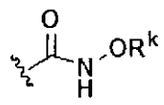
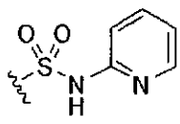
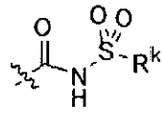
A es



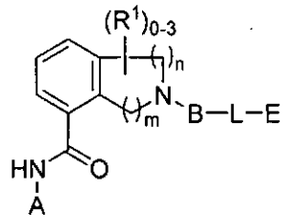
y B es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:



en donde R^{4b} está seleccionado del grupo que consiste en













y


4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación **1** o **2**, en donde el compuesto es de la fórmula

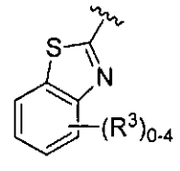


I-a

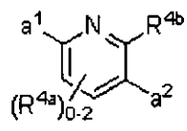
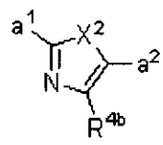
en donde R^1 es halógeno, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6} u =O;

el subíndice n es un número entero de 2 a 3; y el subíndice m es un número entero de 1 a 2;

A es



y B es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:

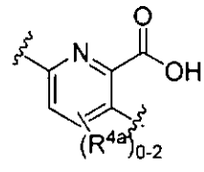

y


en donde R^{4b} está seleccionado del grupo que consiste en $-C(O)OR^j$, $-C(O)NR^hR^i$, $-C(O)R^i$, $-NR^hC(O)R^i$, $-NR^hC(O)NR^hR^i$, $-OC(O)NR^hR^i$, $-NR^hC(O)OR^j$, $-C(=NOR^h)NR^hR^i$, $-NR^hC(=NCN)NR^hR^i$, $-NR^hS(O)_2NR^hR^i$, $-S(O)_2R^j$, $-S(O)_2NR^hR^i$, $-N(R^h)S(O)_2R^i$, $-NR^hC(=NR^i)NR^hR^i$, $-C(=S)NR^hR^i$, $-C(=NR^h)NR^hR^i$, $-R^j$, halógeno, -

NO_2 y -CN.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en donde el subíndice n es 2 y el subíndice m es 1.

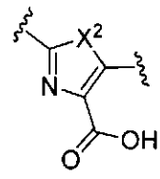
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^1 está ausente; y B es



;

en donde R^{4a}, de estar presente está seleccionado de halógeno y alquilo C_{1-4}; en donde el subíndice n es 2 y el subíndice m es 1.

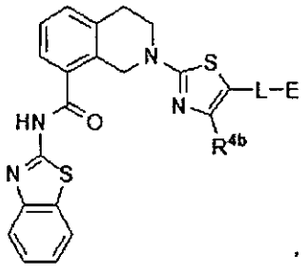
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^1 está ausente; y B es



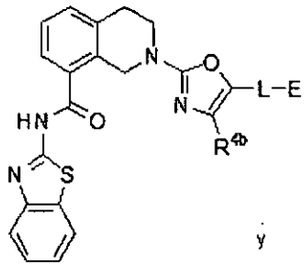
;

en donde el subíndice n es 2 y el subíndice m es 1.

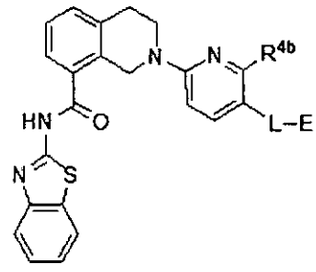
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 o 4, en donde el compuesto es de una fórmula seleccionada del grupo que consiste en



,



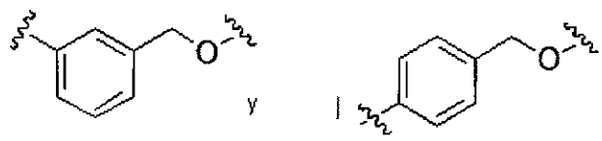
y



II-a II-b II-c

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en donde L está ausente o es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en arilen C_{6-10}-heteroalquileno C_{1-6} y heteroarilen C_{5-9}-heteroalquileno C_{1-6} opcionalmente sustituidos.

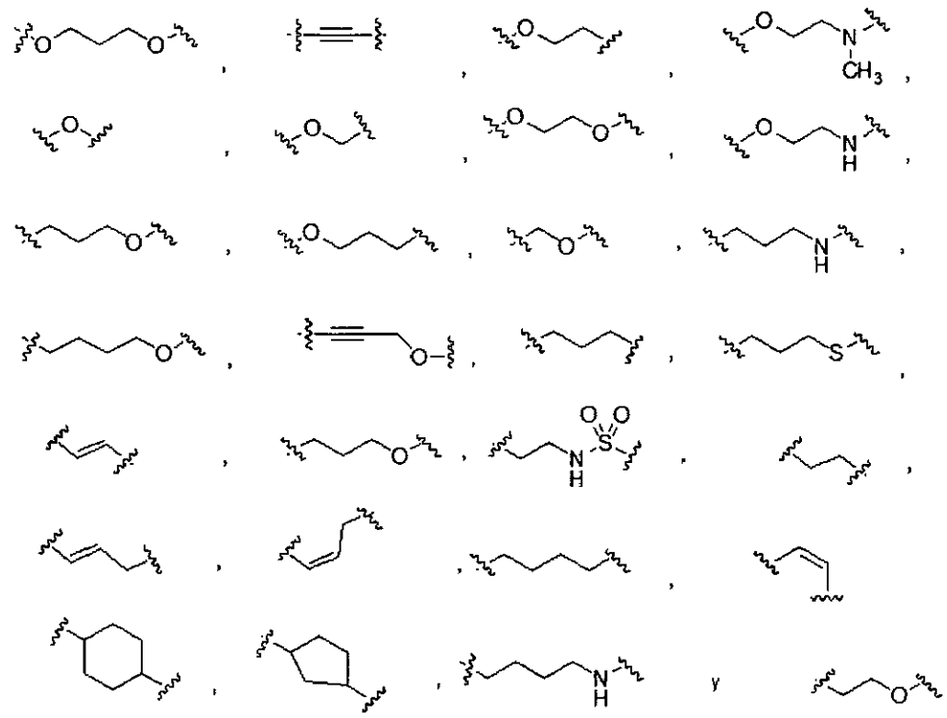
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde L está seleccionado del grupo que consiste en



11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en donde L es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en heteroalquileno C_{1-6}, alquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6} y alquinileno C_{2-6} opcionalmente sustituidos .

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde L está seleccionado del grupo que consiste en opcionalmente sustituidos alquilenoxi C_{1-4}, alquenilenoxi C_{2-4}, alquinilenoxi C_{2-4} y alquileno C_{1-4}, en donde L está sustituido con 0 a 4 grupos R^m, en donde cualquiera de dos grupos R^m ubicados en el mismo átomo o en un átomo diferente de L están opcionalmente combinados para formar un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillos.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde L está seleccionado del grupo que consiste en



14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13, en donde E es hidrógeno.

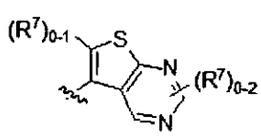
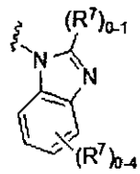
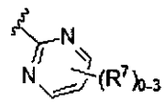
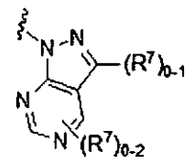
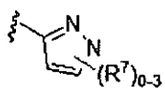
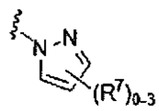
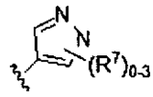
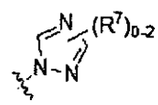
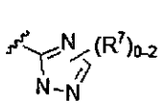
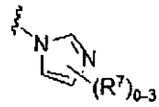
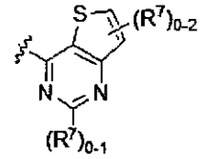
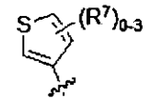
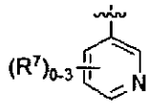
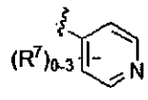
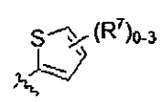
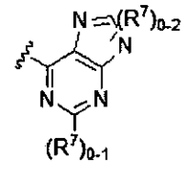
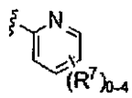
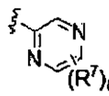
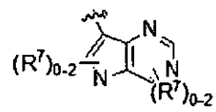
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12

o 13, en donde E está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo C_{5-6} y heterocicloalquilo C_{3-7} y opcionalmente fusionado con E es un anillo seleccionado, de modo independiente, de anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo benceno y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros, en donde E y el anillo opcionalmente fusionado están sustituidos juntos con un total de 1 a 3 sustituyentes R^6, en donde un sustituyente R^6 es $-NR^pR^q$, $-Z^1-NR^pR^q$, $-R^s$ o $-Z^1-R^s$.

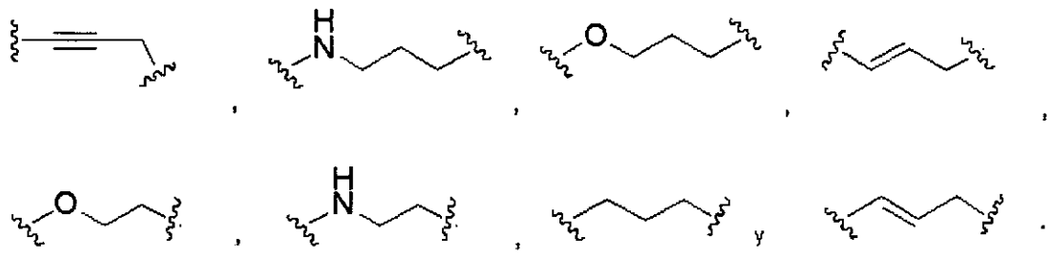
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicho un sustituyente R^6 es $-NR^pR^q$ o $-Z^1-NR^pR^q$.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en donde 1 o 2 sustituyentes R^6 están seleccionados del grupo que consiste en flúor y cloro.

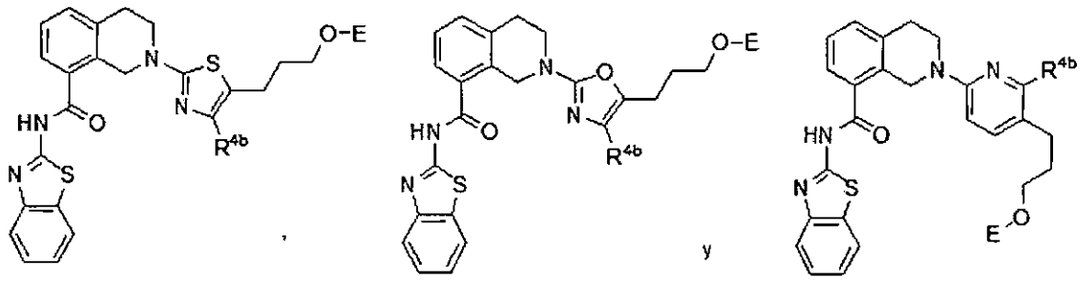
18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicho un sustituyente R^6 es R^s o $-Z^1-R^s$, en donde R^s es de una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, 16, 17 o 18, en donde Z^1 está seleccionado del grupo que consiste en:

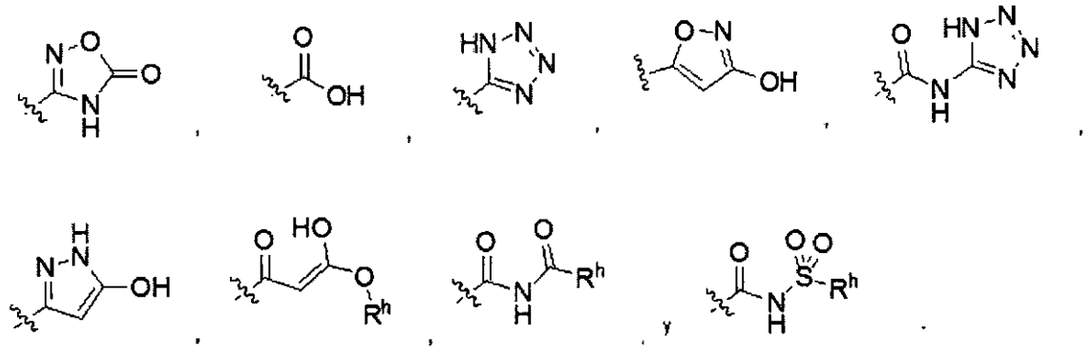


20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, 11, 12 o 13, en donde el compuesto es de una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



III-a III-b III-c

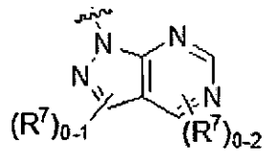
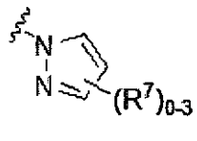
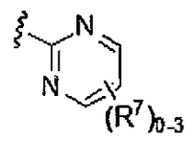
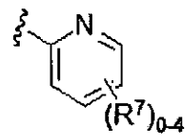
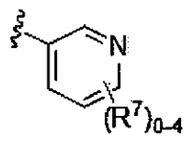
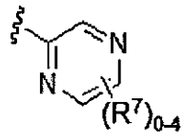
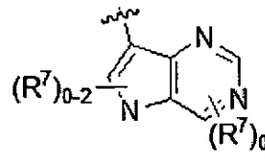
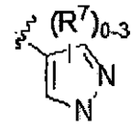
en donde R^{4b} está seleccionado del grupo que consiste en



y E es fenilo y está sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^6.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde R^{4b} es –C(O)OH.

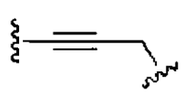
22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, 3, 4, 5, 8 o 20, en donde E es –fenilo, en donde el grupo fenilo está sustituido en la posición meta o para con n grupo R^s opcionalmente sustituido de una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:

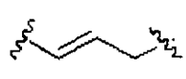
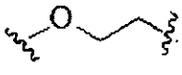
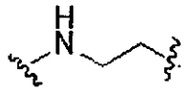









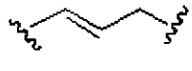
23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 o 22, en donde al menos un R^7, de estar presente, está seleccionado del grupo que consiste en $-NR^tR^u$ y $-Z^2-NR^tR^u$.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en donde Z^2 está seleccionado de alquileno C_{1-4}, alquenileno C_{2-4}, alquinileno C_{2-4} y heteroalquileno C_{1-4}.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en donde Z^2 está seleccionado del grupo que consiste en





26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de una fórmula seleccionada del grupo establecido en la Figura 1.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de una fórmula seleccionada del grupo que consiste en la fórmula IV-a, IV-b, IV-c, IV-e y IV-i en la Figura 1.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 8 o 20, en donde E está seleccionado del grupo establecido en la Figura 2-A, Figura 2-B, Figura 2-C, Figura 2-D o Figura 2-E.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto está seleccionado del grupo establecido en la Tabla 1.

30. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un diluyente, portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

31. Un método de tratamiento de mesotioloma, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cérvix, carcinoma de vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de huesos, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, gastrointestinal (gástrico, colorrectal y duodenal), leucemia linfocítica crónica, cáncer esofágico, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma del tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer testicular, cáncer hepatocelular (conducto hepático y biliar), tumor del sistema nervioso central primario o secundario, tumor cerebral primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides de origen de células T o células B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de riñón y uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central, linfoma del sistema nervioso central primario, linfoma no Hodgkin, tumores del eje espinal, glioma del tallo cerebral, adenoma de la pituitaria, cáncer adrenocortical, cáncer de la vejiga biliar, cáncer de bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblasitoma o una combinación de ellos en un paciente, método que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

32. Un método de tratamiento de una enfermedad o condición causada, exacerbada o resultante de un exceso o una activación no deseada de plaquetas en un paciente que comprende la administración de un compuesto de la fórmula I o una de sus composiciones farmacéuticas.

33. Un método de reducción del recuento plaquetario circulante en un paciente por administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o una de sus composiciones farmacéuticas.

34. El método de acuerdo con la reivindicación 32 o 33, en donde dicha enfermedad o condición está seleccionada del grupo que consiste en trombocitemia esencial, policitemia vera, leucemia mielógena aguda M7, reestenosis, enfermedad cardiovascular, terapia perioperativa antiplaquetaria y

trombos asociados al dispositivo.

35. Un uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para al tratamiento de una enfermedad o condición patológica.

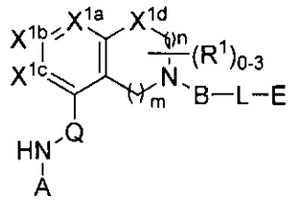
36. El uso de acuerdo con la reivindicación 35, en donde dicha enfermedad o condición está seleccionada del grupo que consiste en trombocitemia esencial, policitemia vera, leucemia mielógena aguda M7, reestenosis, enfermedad cardiovascular, terapia perioperativa antiplaquetaria y trombos asociados al dispositivo.

37. El uso de acuerdo con la reivindicación 35, en donde dicha enfermedad o condición está seleccionada del grupo que consiste en mesotioloma, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cérvix, carcinoma de vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de huesos, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, gastrointestinal (gástrico, colorrectal y duodenal), leucemia linfocítica crónica, cáncer esofágico, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma del tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer testicular, cáncer hepatocelular (conducto hepático y biliar), tumor del sistema nervioso central primario o secundario, tumor cerebral primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides de origen de células T o células B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de riñón y uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central, linfoma del sistema nervioso central primario, linfoma no Hodgkin, tumores del eje espinal, glioma del tallo cerebral, adenoma de la pituitaria, cáncer adrenocortical, cáncer de la vejiga biliar, cáncer de bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblasitoma o una combinación de ellos en un paciente.

COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS Y MÉTODOS DE USO

RESUMEN

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I



I;

en la que la variable X^{1a}, X^{1b}, X^{1c}, X^{1d}, Q, A, R^1, B, L, E y los subíndices m y n tienen los significados descritos en la presente. En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la fórmula I, así como métodos de uso de compuestos de la fórmula I para el tratamiento de enfermedades y condiciones (por ejemplo, cáncer, trombocitemia, *etc.*) caracterizadas por expresión o sobreexpresión de proteínas antiapoptóticas Bcl-2, por ejemplo, de proteínas antiapoptóticas Bcl-x_L.

Figura 1

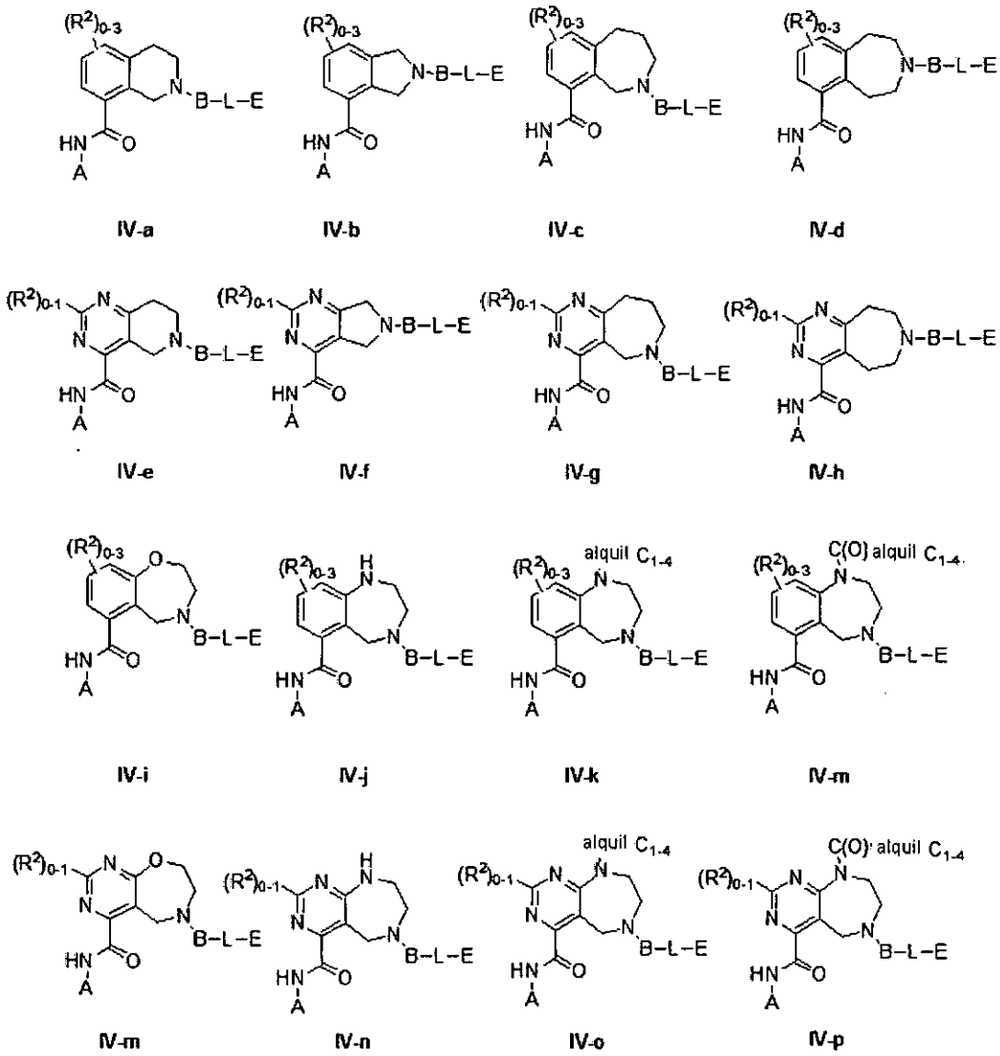


Figura 2-A

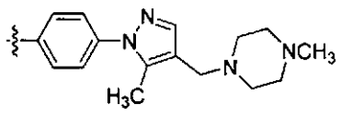
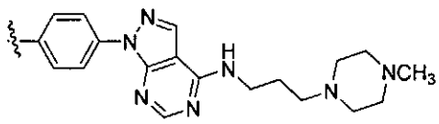
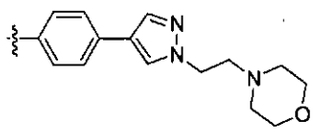
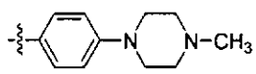
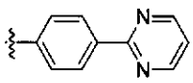
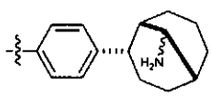
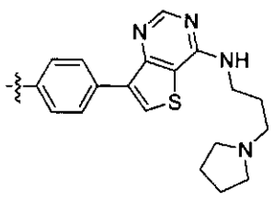
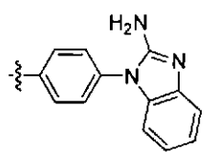
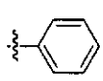
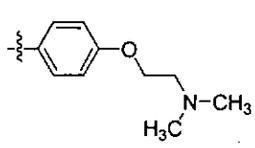
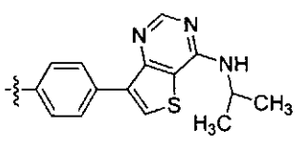
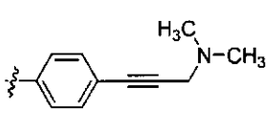
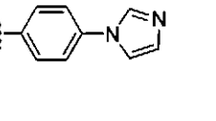
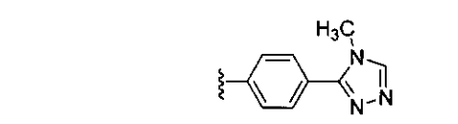















Figura 2-B

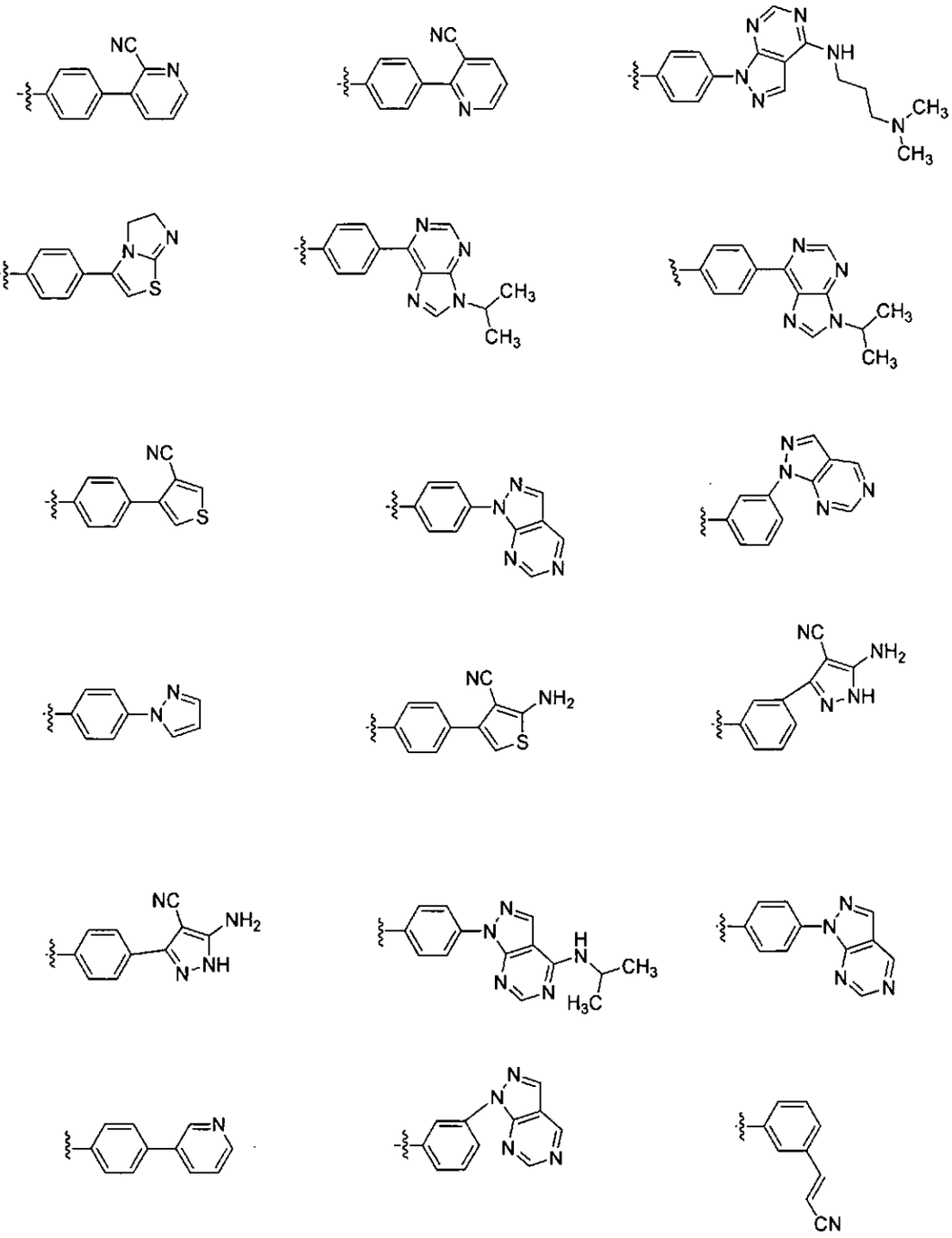
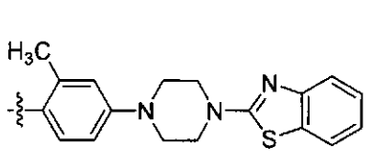
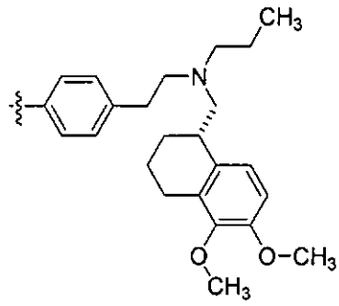
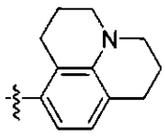
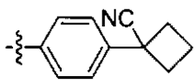

NC
N
NC
N
N
N
N
NH
N
CH3
CH3
N
N
S
N
N
N
CH3
CH3
N
N
N
N
CH3
CH3
NC
S
N
N
N
N
N
N
N
N
NC
NH2
S
NC
NH2
N
N-NH
NC
NH2
N-NH
N
N
N
N
H
N
CH3
H3C
N
N
N
N
N
N
CN

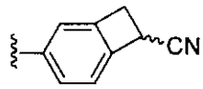
Figura 2-C

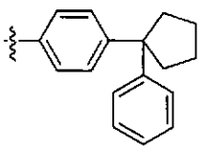

H3C
N
N
N
S

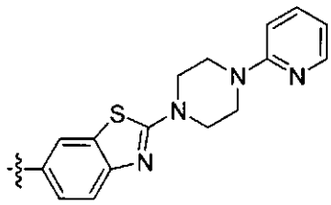

CH3
N
O
O-CH3
CH3

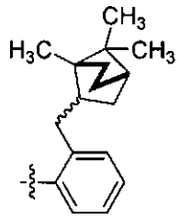

N

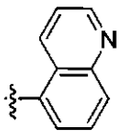

NC

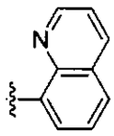

CN

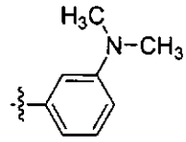


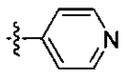

N
N
S
N
N

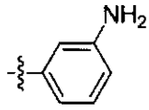

CH3
H3C
CH3

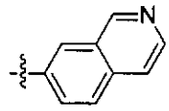

N

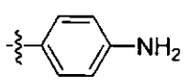

N

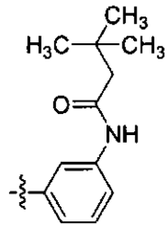

H3C
N-CH3


N


NH2


N


NH2


CH3
H3C
CH3
O
NH

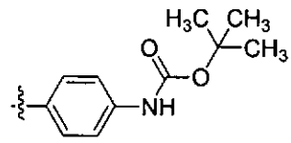

H3C
CH3
O
O
CH3
NH

Figura 2-D

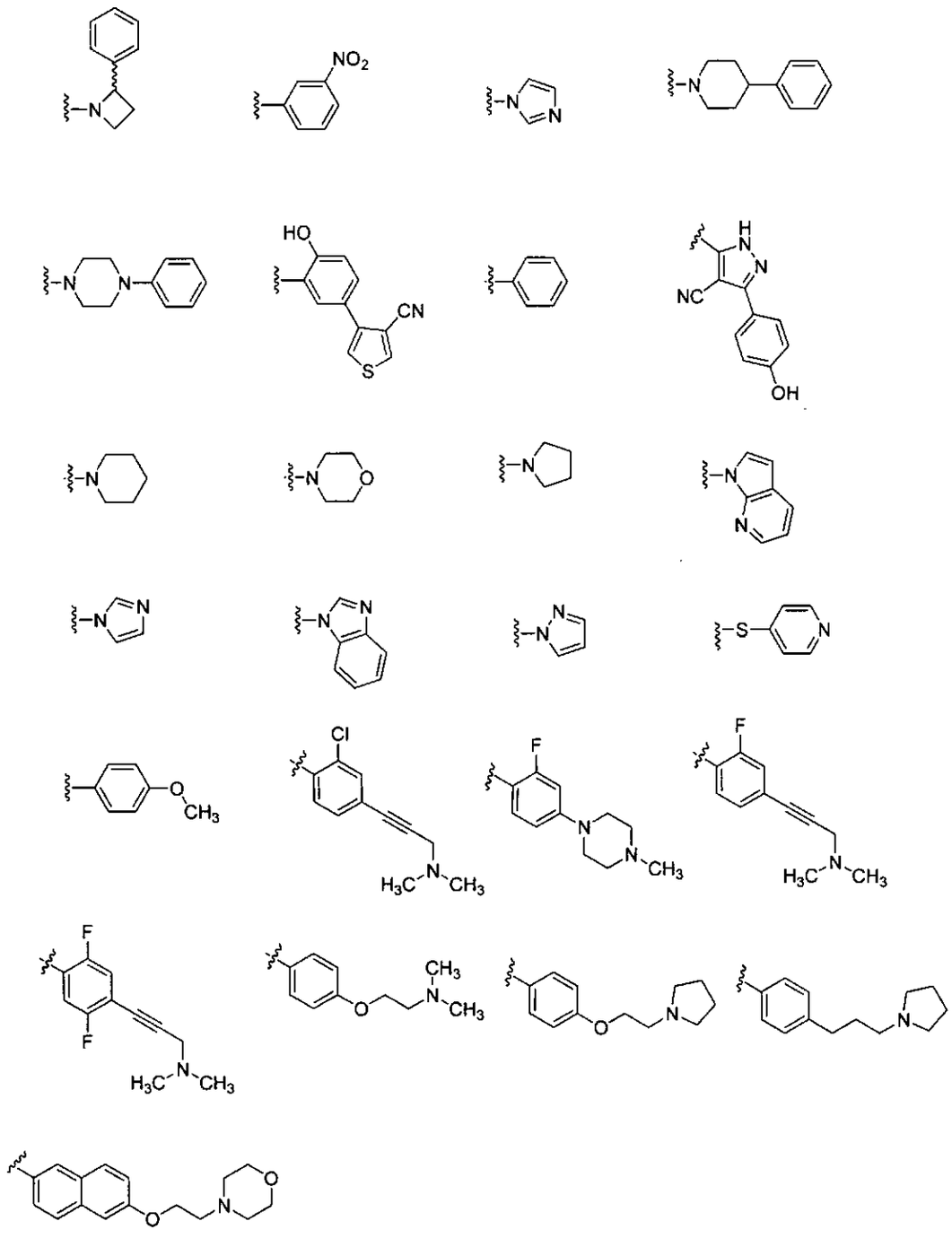
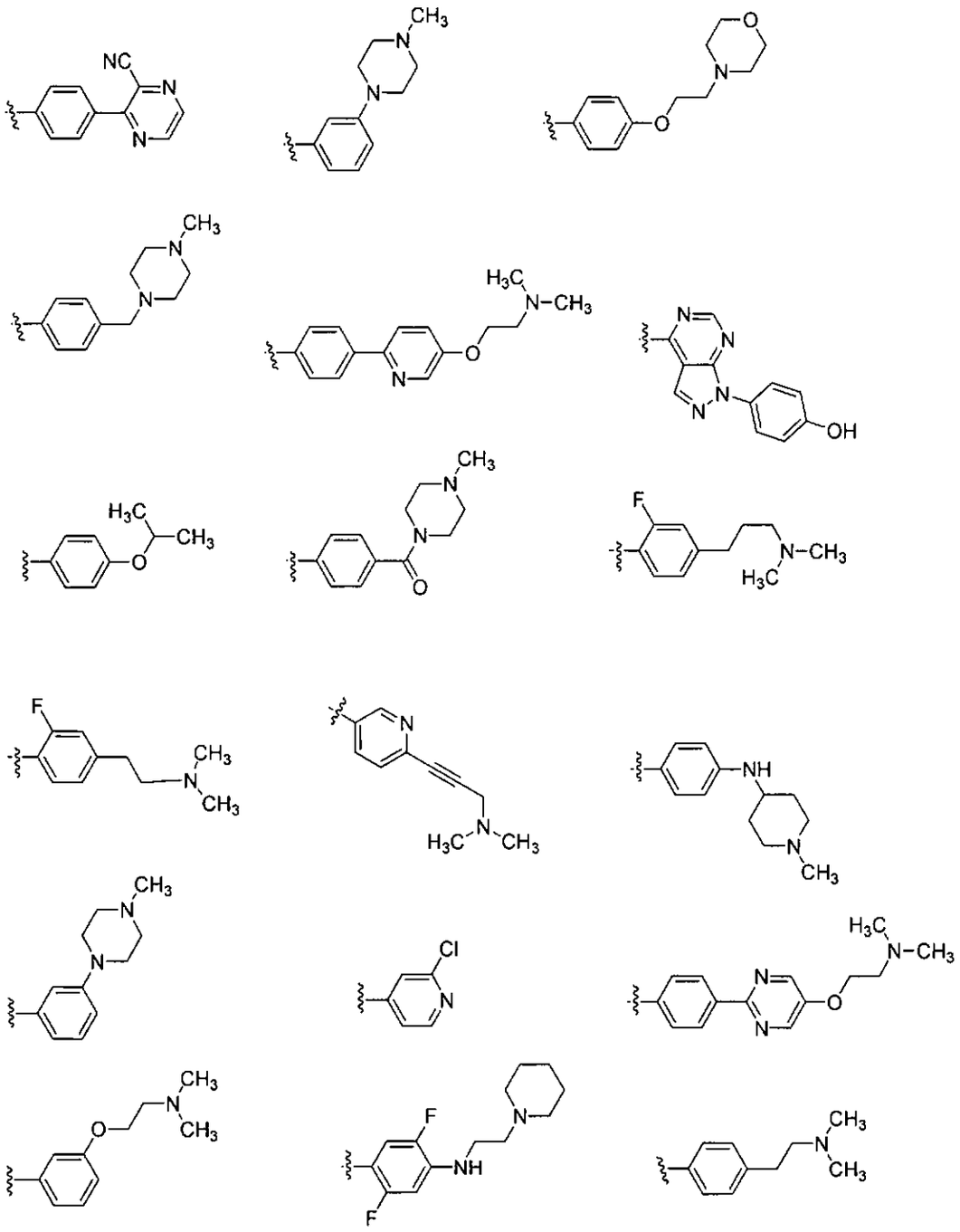


Figura 2-E



Brigard & Castro

BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **BEATRIZ JARAMILLO** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios; reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses); con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **BEATRIZ JARAMILLO** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We) **Genentech, Inc.**
1 DNA Way

domiciled in **South San Francisco, California 94080-4990 USA**

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or explotation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings; actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in **South San Francisco, California USA**

this 6th day of December 2002

Signature

Name Timothy R. Schwartz, Ph.D.
Title Section Patent Counsel
Authorized Corporate Signatory
Genentech, Inc.

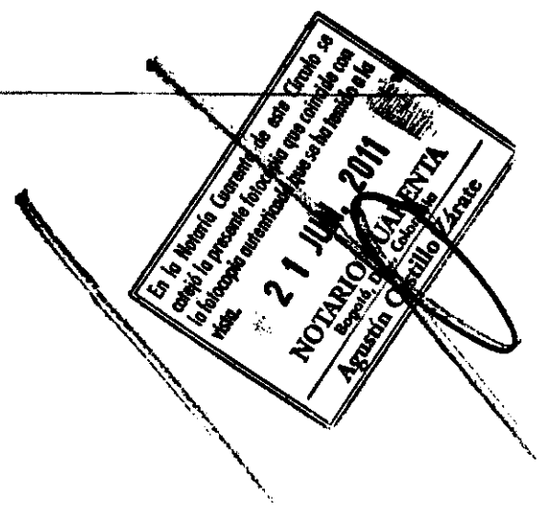
En la Notaría Cuarenta de este Círculo se coteja la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

AUTHORIZATION

Genentech, Inc. hereby authorizes any of Janet E. Hasak, Mark T. Kresnak, Jeffrey S. Kubinec and Timothy R. Schwartz, for so long as they remain employees of Genentech, Inc., to execute, on its behalf, any submissions associated with the filing, prosecution, granting, and extension and maintenance of grant of patent and trademark applications in the U.S. and foreign countries, contracts relating to biological deposits with the American Type Culture Collection, and assignments to publishers of copyrights covering works authored by Genentech employees.

August 27, 2002
Dated

Sean Johnston
Sean A. Johnston
Vice President, Intellectual Property
Genentech, Inc.



State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by AIDA MICLAT GUIAM*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of AIDA MICLAT GUIAM, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 15th day of December 2005*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 267083*
9. *Seal/Stamp:*

10. *Signature*

Secretary of State

BY

NP-21 A (REV. 4-05)

OSP 05 30772

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.

21 JUN. 2011

NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California
County of San Mateo } ss.

On December 6, 2005 (Date) before me, Aida Miclat Grima (Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public"))

personally appeared Timothy K. Schwartz (Name(s) of Signer(s))

☐ personally known to me
☒ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Signature of Notary Public

AIDA MICLAT GRIMA
Commission # 1466442
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Dec 9, 2007

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: _____

Document Date: _____ Number of Pages: _____

Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: _____

☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney-in-Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer is Representing: _____

Top of thumb here

© 1999 National Notary Association • 9350 De Soto Ave., P.O. Box 2402 • Chatsworth, CA 91313-2402 • www.NationalNotary.org Prod. No. 5907 Reorder: Call Toll-Free 1-800-876-6827

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia auténtica que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARÍA CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agustín Castillo Zárate

272

273

G3 33

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por **Genentech, Inc.** domiciliada en **1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, Estados Unidos de América.**

ESTADO DE CALIFORNIA
SECRETARIA DE ESTADO

APOSTILLA
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Esta documento público
2. ha sido firmado por AIDA MICLAT GUIAM
3. actuando en capacidad de Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/timbre de AIDA MICLAT GUIAM, Notario Público
   Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el 15 de diciembre de 2005
7. por el Secretario de Estado Delegado, Estado de California
8. No. 267083
9. Sello/Timbre

10. Firma

(Firma)
Secretario de Estado

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agueda Castillo Zárate

RECONOCIMIENTO TODO-PROPOSITO DE CALIFORNIA

Estado de California)
} ss.
Condado de San Mateo)

El 6 de diciembre de 2005, ante mi, AIDA MICLAT GUIAM, apareció personalmente Thimoty R. Schwartz

☐ a quien conozco personalmente

☒ quien demostró ante mi en base a evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre esta suscrito en el instrumento y quien reconoció ante mi que ejecutó el mismo en su capacidad autorizada, y que por su firma en el instrumento la persona o la entidad a nombre de la cual la persona actuó, ejecutó el instrumento.

Hay un sello que dice:
AIDA MICLAT GUIAM
COMISION # 14568612
Notario Público-California
Condado de San Mateo
Mi comisión expira Dic. 9 de 2007

Ateetigua mi firma y sello oficial,

AIDA MICLAT GUIAM

OPCIONAL

Aunque la información en esta sección no es requerida por la ley, puede prolegar sellos para las personas que se basan en el documento y puede prevenir la extracción y fraudulenta fijación de esta forma a otro documento

Descripción adicional de cualquier documento anexo

Título o tipo de documento: _____

Fecha del Documento: _____ Número de páginas: _____

Firmante(s) diferente(s) a (los) nombrado(s) arriba: _____

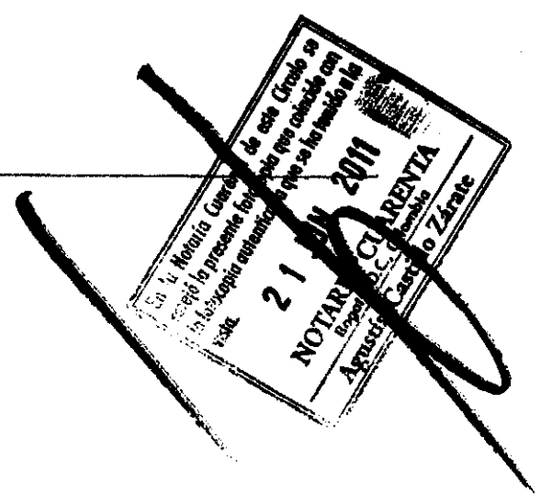
Capacidad(es) Reivindicada(s) por el (los) firmante(s)

Nombre del firmante: _____

☐ Individuo
☐ Funcionario Corporativo – Título(s): _____
☐ Socio – ☐ Limitado ☐ General
☐ Abogado de hecho
☐ Fideicomisario
☐ Guardián o conservador
☐ Otro: _____

El firmante representa: _____

Huella índice derecho del firmante
Parte alta del dedo aquí



AUTORÍZACION

Genentech, Inc. por la presente autoriza a cualquiera de Janet E. Hasak, Mark T. Kresnak, Jeffrey S. Kubinec y Thomity R. Schwartz, mientras permanezcan como empleados de Genentech, Inc., a ejecutar, a su nombre, cualquier solicitud asociada con presentación, procesamiento, consecución, y extensión y mantenimiento de concesión de solicitudes de patente y marca registrada en los Estados Unidos y países extranjeros, contratos relacionados con depósitos biológicos con la Colección Americana de Tipo de Cultivo, y cesiones a publicistas de derechos de autor que cubran los trabajos de autoría de los empleados de Genentech.

27 de Agosto de 2002
Fechado

(Firma)
Sean A. Johnston
Vicepresidente, Propiedad Intelectual
Genentech, Inc.

Notaría Cuarenta de este Círculo se
La presente fotocopia que coincide con
copia autenticada que se ha tenido a la
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá D.C. Colombia
Agustín Castillo Zárate

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

5. at Dover, Delaware

6. the twenty-fourth day of May, A.D. 2005

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

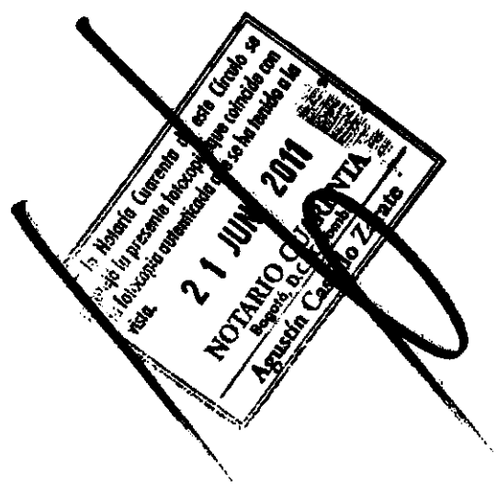
8. No. 0254030

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State



Delaware

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE RESTATED CERTIFICATE OF "GENENTECH, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE TWENTY-SECOND DAY OF JULY, A.D. 1999, AT 9 O'CLOCK A.M.

2112549

050426506

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

AUTHENTICATION: 3900384

DATE: 05-24-05

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la precedente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.

21 JUN. 2011

NOTARIO CUARENTA

Bogotá, D.C. Colombia

Agustín Castillo Zárate

AMENDED AND RESTATED

CERTIFICATE OF INCORPORATION

GENENTECH, INC.

Genentech, Inc. (the "Corporation"), a corporation organized and existing under and by virtue of the General Corporation Law of the State of Delaware, does hereby amend the Certificate of Incorporation of the Corporation, which was originally filed on December 23, 1986 under the name "Genentech Delaware, Inc.", and subsequently amended.

The Certificate of Incorporation of the Corporation is hereby restated and further amended to read in its entirety as follows:

ARTICLE 1

The name of the Corporation is: Genentech, Inc.

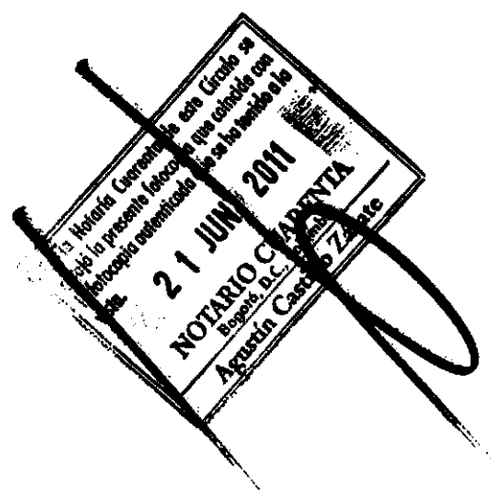
ARTICLE 2

The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is Corporation Service Company, 1013 Centre Road, City of Wilmington, County of New Castle, Delaware 19805. The name of its registered agent at such address is Corporation Service Company.

ARTICLE 3

The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which corporations may be organized under the General Corporation Law of the State of Delaware as the same exists or may hereafter be amended ("Delaware Law").

STATE OF DELAWARE
SECRETARY OF STATE
DIVISION OF CORPORATIONS
FILED 09:00 AM 07/22/1999
991302331 - 2112549



ARTICLE 4

SECTION 4.01. *Capital Stock.* (a) The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, preferred stock and common stock. The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is four hundred million (400,000,000) shares. One hundred million (100,000,000) shares shall be designated preferred stock, par value $0.02 per share ("Preferred Stock"). Three hundred million (300,000,000) shares shall be designated common stock, par value $0.02 per share ("Common Stock"). The Common Stock of the Corporation shall be all of one class.

(b) The number of authorized shares of any class or classes of stock may be increased or decreased (but not below the number of shares thereof then outstanding) by the affirmative vote of a majority in voting power of the outstanding stock of the Corporation entitled to vote thereon irrespective of the provisions of Section 242(b)(2) of Delaware Law.

SECTION 4.02. *Common Stock.* (a) *Issuance and Consideration.* Any unissued or treasury shares of the Common Stock may be issued for such consideration as may be fixed in accordance with applicable law from time to time by the Board of Directors.

(b) *Dividends.* Subject to the rights of holders of the Preferred Stock, the holders of the Common Stock shall be entitled to receive, when and as declared by the Board of Directors, out of the assets of the Corporation which are by law available therefor, dividends payable either in cash, in property, or in shares of stock and the holders of the Preferred Stock shall not be entitled to participate in any such dividends (unless otherwise provided by the Board of Directors in any resolution providing for the issue of a series of Preferred Stock).

SECTION 4.03. *Preferred Stock.*

(a) *Series and Limits of Variations between Series.* Any unissued or treasury shares of the Preferred Stock may be issued from time to time in one or more series for such consideration as may be fixed from time to time by the Board of Directors. Before any shares of Preferred Stock of any particular series shall be issued, a certificate shall be filed with the Secretary of State of Delaware setting forth the designation, rights, privileges, restrictions, and conditions to be attached to the Preferred Stock of such series and such other matters as may be required, and the Board of Directors shall fix and determine, and is hereby expressly empowered to fix and determine, in the manner provided by law, the particulars of

La Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia auténtica que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agustín Cortés Lácate

the shares of such series (so far as not inconsistent with the provisions of this Article 4 applicable to all series of Preferred Stock), including, but not limited to, the following:

(i) the distinctive designation of such series and the number of shares which shall constitute such series, which number may be increased (except where otherwise provided by the Board of Directors in creating such series) or decreased (but not below the number of shares thereof then outstanding) from time to time by like action of the Board of Directors;

(ii) the annual rate of dividends payable on shares of such series, the conditions upon which such dividends shall be payable and the date from which dividends shall be cumulative in the event the Board of Directors determines that dividends shall be cumulative;

(iii) whether such series shall have voting rights, in addition to the voting rights provided by law and, if so, the terms of such voting rights;

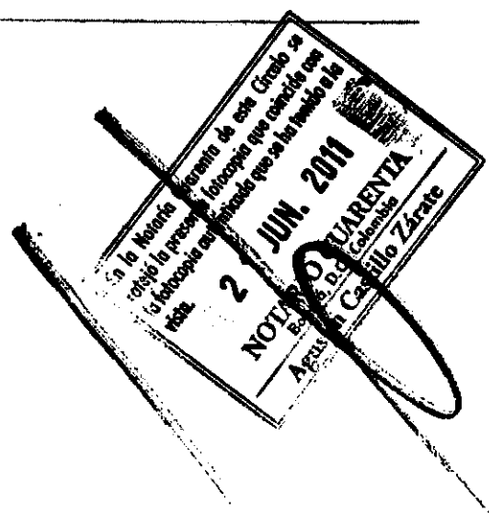
(iv) whether such series shall have conversion privileges and, if so, the terms and conditions of such conversion, including, but not limited to, provision for adjustment of the conversion rate upon such events and in such manner as the Board of Directors shall determine;

(v) whether or not the shares of such series shall be redeemable and, if so, the terms and conditions of such redemption, including the date or dates upon or after which they shall be redeemable, and the amount per share payable in case of redemption, which amount may vary under different conditions and at different redemption dates;

(vi) whether such series shall have a sinking fund for the redemption or purchase of shares of that series and, if so, the terms and amount of such sinking fund;

(vii) the rights of the shares of such series in the event of voluntary or involuntary liquidation, dissolution or winding up of the Corporation, and the relative rights of priority, if any, of payment of shares of that series; and

(viii) any other relative rights, preferences and limitations of such series.



ARTICLE 5

SECTION 5.01. *Amendment of Bylaws by Directors.* (a) In furtherance and not in limitation of the powers conferred by statute, the Board of Directors is expressly authorized to make, alter, amend, repeal and rescind the bylaws of the Corporation, subject to Sections 5.01(b) and 5.01(c) hereof.

(b) Sections 2.02, 3.02, 3.03(a), 3.03(b), 3.04, 3.05, 3.14, and 5.06 of the bylaws may only be altered, amended, repealed, or rescinded by the affirmative vote of holders of capital stock entitled to vote thereon representing more than 60% of the shares entitled to be voted thereon.

(c) Sections 3.03(c) and 3.15 of the bylaws may only be altered, amended, repealed, or rescinded by the affirmative vote of holders of capital stock entitled to vote thereon representing more than 90% of the shares entitled to be voted thereon.

SECTION 5.02. *Amendment of Certificate of Incorporation.* Section 5.01(b) of this Certificate of Incorporation may only be altered, amended, repealed, or rescinded by the affirmative vote of holders of capital stock entitled to vote thereon representing more than 60% of the shares entitled to be voted thereon. Section 5.01(c) and Articles 8 and 9 of this Certificate of Incorporation may only be altered, amended, repealed, or rescinded by the affirmative vote of holders of capital stock entitled to vote thereon representing more than 90% of the shares entitled to be voted thereon.

ARTICLE 6

SECTION 6.01. *Election of Directors by Holders of Preferred Stock.* During any period when the holders of any Preferred Stock or any one or more series thereof, voting as a class, shall be entitled to elect a specified number of directors, by reason of dividend arrearages or other provisions giving them the right to do so, then and during such time as such right continues (i) the then otherwise authorized number of directors shall be increased by such specified number of directors, and the holders of such Preferred Stock or such series thereof, voting as a class, shall be entitled to elect the additional directors so provided for, pursuant to the provisions of such Preferred Stock or series; (ii) each such additional director shall serve for such term, and have such voting powers, as shall be stated in the provisions pertaining to such Preferred Stock or series; and (iii) whenever the holders of any such Preferred Stock or series thereof are

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIA CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agnedis Castillo Zárate

divested of such rights to elect a specified number of directors, voting as a class, pursuant to the provisions of such Preferred Stock or series, the terms of office of all directors elected by the holders of such Preferred Stock or series, voting as a class pursuant to such provisions or elected to fill any vacancies resulting from the death, resignation or removal of directors so elected by the holders of such Preferred Stock or series, shall forthwith terminate and the authorized number of directors shall be reduced accordingly.

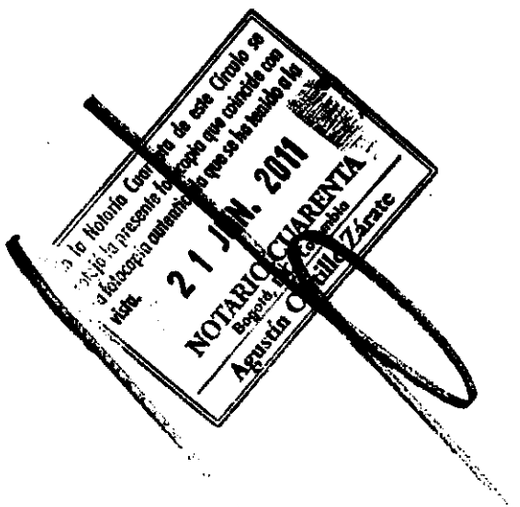
SECTION 6.02. *Ballots.* Elections of directors at an annual or special meeting of stockholders need not be by written ballot unless the bylaws of the Corporation shall provide otherwise.

SECTION 6.03. *Elimination of Certain Personal Liability of Directors.* (a) A director of the Corporation shall not be liable to the Corporation or its stockholders for monetary damages for breach of fiduciary duty as a director to the fullest extent permitted by Delaware Law.

(b) Each person (and the heirs, executors or administrators of such person) who was or is a party or is threatened to be made a party to, or is involved in any threatened, pending or completed action, suit or proceeding, whether civil, criminal, administrative or investigative, by reason of the fact that such person is or was a director of the Corporation or is or was serving at the request of the Corporation as a director of another corporation, partnership, joint venture, trust or other enterprise, shall be indemnified and held harmless by the Corporation to the fullest extent permitted by Delaware Law. The right to indemnification conferred in this Section 6.03 shall also include the right to be paid by the Corporation the expenses incurred in connection with any such proceeding in advance of its final disposition to the fullest extent authorized by Delaware Law. The right to indemnification conferred in this Section 6.03 shall be a contract right.

(c) The Corporation may, by action of its Board of Directors, provide indemnification to such of the officers, employees and agents of the Corporation to such extent and to such effect as the Board of Directors shall determine to be appropriate and authorized by Delaware Law.

(d) The Corporation shall have power to purchase and maintain insurance on behalf of any person who is or was a director, officer, employee or agent of the Corporation, or is or was serving at the request of the Corporation as a director, officer, employee or agent of another corporation, partnership, joint venture, trust or other enterprise against any expense, liability or loss incurred by such person in any such capacity or arising out of his status as such, whether or



not the Corporation would have the power to indemnify him against such liability under Delaware Law.

(e) The rights and authority conferred in this Section 6.03 shall not be exclusive of any other right which any person may otherwise have or hereafter acquire.

(f) Neither the alteration, amendment, repeal or recission of this Section 6.03, nor the adoption of any provision of this Certificate of Incorporation or the bylaws of the Corporation, nor, to the fullest extent permitted by Delaware Law, any modification of law, shall eliminate or reduce the effect of this Section 6.03 in respect of any acts or omissions occurring prior to such alteration, amendment, repeal, recission, adoption or modification.

ARTICLE 7

SECTION 7.01. *Section 203 of Delaware Law.* The Corporation hereby elects not to be governed by Section 203 of Delaware Law.

ARTICLE 8

SECTION 8.01. *Relationship With Roche.* In anticipation that the Corporation will cease to be a wholly owned subsidiary of Roche Holdings, Inc., but that Roche (as defined in Section 8.05) will remain a stockholder of the Corporation, and in anticipation that the Corporation (as defined in Section 8.05) and Roche may engage in the same or similar activities or lines of business and have an interest in the same areas of corporate opportunities, and in recognition of (i) the benefits to be derived by the Corporation through its continued contractual, corporate and business relations with Roche (including service of officers and directors of Roche as directors of the Corporation) and (ii) the difficulties attendant to any director, who desires and endeavors fully to satisfy such director's fiduciary duties, in determining the full scope of such duties in any particular situation, the provisions of this Article 8 are set forth to regulate, define and guide the conduct of certain affairs of the Corporation as they may involve Roche and its officers and directors, and the powers, rights, duties and liabilities

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia auténticada que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agustín Castillo Zárate

of the Corporation and its officers, directors and stockholders in connection therewith.

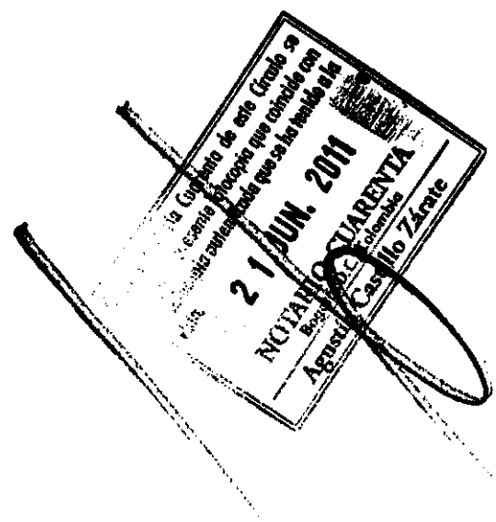
SECTION 8.02. *Similar Business Activities.* Except as Roche Holdings, Inc. may otherwise agree in writing,

(a) Roche shall not have a duty to refrain from engaging directly or indirectly in the same or similar business activities or lines of business as the Corporation, and

(b) neither Roche nor any officer or director thereof shall be liable to the Corporation or its stockholders for breach of any fiduciary duty by reason of any such activities of Roche or of such person's participation therein.

In the event that Roche acquires knowledge of a potential transaction or matter that may be a corporate opportunity for both Roche and the Corporation, Roche shall have no duty to communicate or offer such corporate opportunity to the Corporation and shall not be liable to the Corporation or its stockholders for breach of any fiduciary duty as a stockholder of the Corporation or controlling person of a stockholder by reason of the fact that Roche pursues or acquires such corporate opportunity for itself, directs such corporate opportunity to another person or entity, or does not communicate information regarding, or offer, such corporate opportunity to the Corporation.

SECTION 8.03. *Corporate Opportunities.* In the event that a director, officer or employee of the Corporation who is also a director, officer or employee of Roche acquires knowledge of a potential transaction or matter that may be a corporate opportunity for the Corporation and Roche (whether such potential transaction or matter is proposed by a third party or is conceived of by such director, officer or employee of the Corporation), such director, officer or employee shall be entitled to offer such corporate opportunity to the Corporation or Roche as such director, officer or employee deems appropriate under the circumstances in his sole discretion, and no such director, officer or employee shall be liable to the Corporation or its stockholders for breach of any fiduciary duty or duty of loyalty or failure to act in (or not opposed to) the best interests of the Corporation or the derivation of any improper personal benefit by reason of the fact that (i) such director, officer or employee offered such corporate opportunity to Roche (rather than the Corporation) or did not communicate information regarding such corporate opportunity to the Corporation or (ii) Roche pursues or acquires such corporate opportunity for itself or directs such corporate opportunity to another person or does not communicate information regarding such corporate opportunity to the Corporation.



SECTION 8.04. *Deemed Consent of Stockholders.* Any person or entity purchasing or otherwise acquiring any interest in any shares of capital stock of the Corporation shall be deemed to have notice of and to have consented to the provisions of this Article 8.

SECTION 8.05. *Definitions.* For purposes of this Article 8 and Article 9 only, (i) the term "**Corporation**" shall mean the Corporation and all corporations, partnerships, joint ventures, associations and other entities in which the Corporation beneficially owns (directly or indirectly) fifty percent or more of the outstanding voting stock, voting power or similar voting interests, and (ii) the term "**Roche**" shall mean Roche Holdings, Inc. and all corporations, partnerships, joint ventures, associations and other entities (other than the Corporation, defined in accordance with clause (i) of this Section 8.05) that are "affiliates" (as defined in Rule 12b-2 under the Securities Exchange Act of 1934, as amended) of Roche Holdings, Inc.

SECTION 8.06. *Termination; Binding Effect.* Notwithstanding anything in this Certificate of Incorporation to the contrary, the foregoing provisions of this Article 8 shall expire on the date that Roche ceases to own beneficially Common Stock representing at least 5% of the number of outstanding shares of Common Stock of the Corporation and no person who is a director or officer of the Corporation is also a director or officer of Roche. Neither such expiration, nor the alteration, amendment, change or repeal of any provision of this Article 8 nor the adoption of any provision of this Amended and Restated Certificate of Incorporation inconsistent with any provision of this Article 8 shall eliminate or reduce the effect of this Article 8 in respect of any matter occurring, or any cause of action, suit or claim that, but for this Article 8, would accrue or arise, prior to such expiration, alteration, amendment, repeal or adoption.

SECTION 8.07. *Article 9.* The provisions of this Article 8 are in addition to the provisions of Article 9.

ARTICLE 9

SECTION 9.01. *Contracts Not Void.* No contract, agreement, arrangement or transaction (or any amendment, modification or termination thereof) between the Corporation and Roche shall be void or voidable solely for the reason that Roche is a party thereto, or solely because any directors or officers of the Corporation who are affiliated with Roche are present at or participate in the

Cuarenta de este Círculo se
fotocopia que coincide con
la autenticado que se ha tenido a la
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. - Colombia
Agustín Castillo Zárate

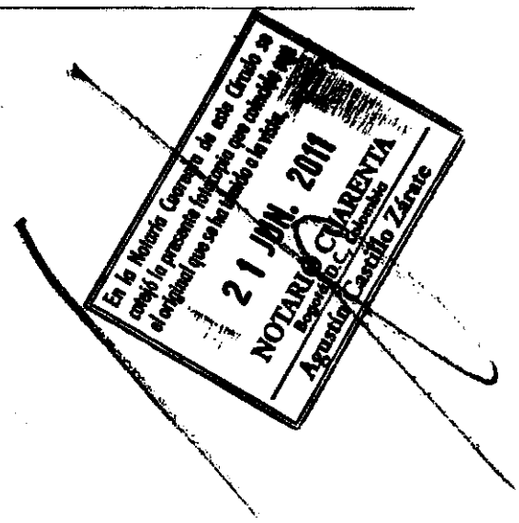
meeting of the Board of Directors or committee thereof which authorizes the contract, agreement, arrangement, transaction, amendment, modification or termination or solely because his or their votes are counted for such purpose, but any such contract, agreement, arrangement or transaction (or any amendment, modification or termination thereof) shall be governed by the provisions of this Amended and Restated Certificate of Incorporation, the Corporation's Bylaws, Delaware Law and other applicable law. For purposes of this Article 9, the terms the "Corporation" and "Roche" have the meanings set forth in Section 8.05.

SECTION 9.02. *Quorum.* Directors of the Corporation who are also directors or officers of Roche may be counted in determining the presence of a quorum at a meeting of the Board of Directors or of a committee that authorizes or approves any such contract, agreement, arrangement or transaction (or amendment, modification or termination thereof). Outstanding shares of Common Stock owned by Roche may be counted in determining the presence of a quorum at a meeting of stockholders that authorizes or approves any such contract, agreement, arrangement or transaction (or amendment, modification or termination thereof).

SECTION 9.03. *No Liability For Good Faith Actions.* Neither Roche nor any officer or director thereof shall be liable to the Corporation or its stockholders for breach of any fiduciary duty or duty of loyalty or failure to act in (or not opposed to) the best interests of the Corporation or the derivation of any improper personal benefit by reason of the fact that Roche or an officer or director thereof in good faith takes any action or exercises any rights or gives or withholds any consent in connection with any agreement or contract between Roche and the Corporation. No vote cast or other action taken by any person who is an officer, director or other representative of Roche, which vote is cast or action is taken by such person in his capacity as a director of this Corporation, shall constitute an action of or the exercise of a right by or a consent of Roche for the purpose of any such agreement or contract.

SECTION 9.04. *Deemed Consent by Stockholders.* Any person or entity purchasing or otherwise acquiring any interest in any shares of capital stock of the Corporation shall be deemed to have notice of and to have consented to the provisions of this Article 9.

SECTION 9.05. *Contracts Covered.* For purposes of this Article 9, any contract, agreement, arrangement or transaction with the Corporation or any corporation, partnership, joint venture, association or other entity in which the Corporation beneficially owns (directly or indirectly) fifty percent or more of the outstanding voting stock, voting power or similar voting interests shall be deemed to be a contract, agreement, arrangement or transaction with the Corporation.



SECTION 9.06. *Binding Effect.* Neither the alteration, amendment, change or repeal of any provision of this Article 9 nor the adoption of any provision inconsistent with any provision of this Article 9 shall eliminate or reduce the effect of this Article 9 in respect of any matter occurring, or any cause of action, suit or claim that, but for this Article 9, would accrue or arise, prior to such alteration, amendment, change, repeal or adoption.

SECTION 9.07. *Article 8.* The provisions of this Article 9 are in addition to the provisions of Article 8.

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agustín Castillo Zárate

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Certificado de Incorporación de Genentech, Inc.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
3. actuando en capacidad de Secretaria de Estado de Delaware
4. lleva el sello/timbre de la Oficina del Secretario de Estado

Certificado

5. en Dover, Delaware
6. el veinticuatro de mayo, A. D. 2005
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0254030
9. Sello/timbre
10. Firma

Harriet Smith Windsor (Firma)
Secretaria de Estado

Es la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agustín Castillo Zárate

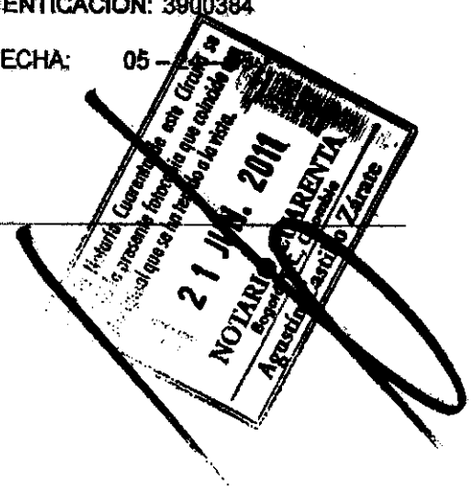
DELAWARE

EL PRIMER ESTADO

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIA DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, CERTIFICO POR LA PRESENTE QUE EL ANEXO ES UNA COPIA AUTÉNTICA Y CORRECTA DEL CERTIFICADO VUELTO A REDACTAR DE "GENENTECH, INC", PRESENTADO EN ESTA OFICINA EL VIGÉSIMO SEGUNDO DÍA DE JULIO, A. D. 1999, A LAS 9 EN PUNTO DE LA MAÑANA.

Harriet Smith Windsor (Firma)
Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado
AUTENTICACIÓN: 3900384

FECHA: 05 –



CORREGIDO Y VUELTO A REDACTAR
CERTIFICADO DE INCORPORACIÓN
GENENTECH, INC.

Genentech, Inc (la "**Corporación**"), una corporación organizada y existente bajo y por virtud de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware, por la presente corrige el Certificado de Incorporación, el fue presentado originalmente el 23 de diciembre de 1986, bajo el nombre "Genentech Delaware, Inc.", y corregido subsiguientemente.

Por la presente se vuelve a redactar el certificado de incorporación de la Corporación y se corrige aun más para que diga en su totalidad lo que sigue:

ARTICULO 1

El nombre de la Corporación es: Genentech, Inc.

ARTICULO 2

La dirección de la oficina registrada de la Corporación en el Estado de Delaware es Corporation Service Company, 1013 Centre Road, Ciudad de Wilmington, Condado de New castle, Delaware 19805. El nombre de su agente registrado en tal dirección es Corporation Service Company.

ARTICULO 3

El propósito de a Corporación es el de participar en cualquier acto o actividad legal para las cuales las corporaciones pueden ser organizadas bajo la Ley General de Corporación del Estado de Delaware como existe o puede se modificada la misma en adelante ("**Delaware Law**").

ARTICULO 4

SECCION 4.01. *Acciones de Capital.* (a) la Corporación está autorizada a emitir dos clases de acciones que deben designarse, respectivamente, acciones preferenciales y acciones comunes. El número total de acciones que la Corporación esta autorizada a emitir es de cuatrocientos millones (400,000,000) de acciones. Cien millones (100,000,000) de acciones serán designadas acciones

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se corrigió la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
21 JUN 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

preferenciales, por un valor de $0.02 por acción ("Acción Preferencial"). Trecientos millones (300,000,000) de acciones serán designadas acciones comunes, por un valor de $0,02 por acción ("Acción Común"). La acción común de la Corporación será toda de una misma clase.

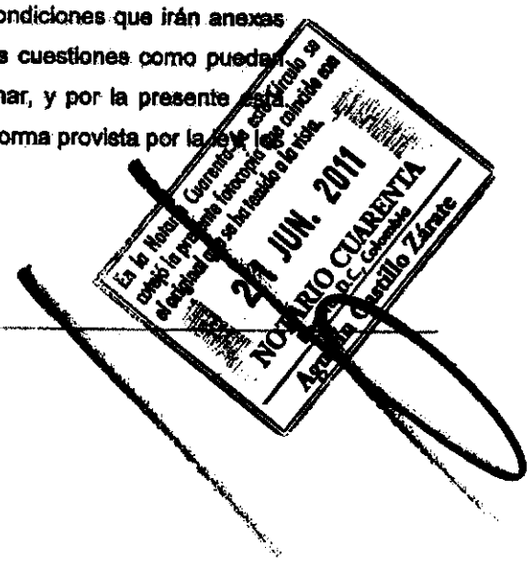
(b) El número de acciones autorizadas de cualquier clase o clases de acciones puede incrementarse o disminuirse (pero no por debajo del número de acciones de las mismas que en su momento están vigentes) por el voto afirmativo de una mayoría con poder de votación de las acciones vigentes de la Corporación con derecho a votar por la misma independiente de las consideraciones de la Sección 242(b)(2) de la Ley de Delaware.

SECCION 4.02. *Acción Común.* (a) *Emisión y Consideración.* Cualquier acción sin emitir o del tesoro del las Acciones Comunes puede emitirse para tal consideración como pueda fijarse de acuerdo con la ley aplicable cada cierto tiempo por la Junta Directiva.

(b) *Dividendos.* Sujeto a los derechos de los accionistas de las Acciones Preferenciales, los accionistas de Acciones Comunes deberán tener el derecho a recibir, cuando y como se declare por la Junta Directiva, de los activos de la Corporación los cuales están disponibles para ello por ley, dividendos pagables ya sea en dinero, propiedad, o acciones y los accionistas de la Acción Preferencial no tendrán derecho a participar en tales dividendos (a menos que la Junta Directiva determine lo contrario en cualquier resolución que condiciona la emisión de una serie de Acciones Preferenciales).

SECCIÓN 4.03. *Acción Preferencial*

(a) *Series y Limites de Variaciones entre Series.* Cualquier acción no emitida o del tesoro de las Acciones Preferenciales puede emitirse cada cierto tiempo en una o más series para tal consideración como pueda ser fijada cada cierto tiempo por la Junta Directiva. Antes de que se emita cualquier acción de las Acciones Preferenciales de cualquier serie particular, se deberá presentar un certificado ante el Secretario de Estado de Delaware estableciendo las designaciones, derechos, privilegios, restricciones, y condiciones que irán anexas a las Acciones Preferenciales de tal serie y tales otras cuestiones como puedan requerirse, y la Junta Directiva deberá fijar y determinar, y por la presente está expresamente autorizada para fijar y determinar, en la forma provista por la ley y las



particulares de las acciones de tal serie (siempre y cuando no sean inconsistentes con las condiciones de este Artículo 4 aplicables a todas las series de Acciones Preferenciales), incluyendo, pero sin limitarse a, las siguientes:

(i) la designación distintiva de tal serie y el número de las acciones que han de constituir tal serie, numero que puede incrementarse (excepto cuando lo determine de otro modo la Junta Directiva al crear tal serie) o reducida (pero no por debajo del número de acciones de las mismas que están vigentes) cada cierto tiempo por una acción semejante de la Junta Directiva;

(ii) la tasa anual de dividendos a pagar sobre las acciones de tal serie, las condiciones sobre las cuales se pagarán tales dividendos y la fecha a partir de la cual los dividendos serán acumulativos en el evento que la Junta Directiva determine que los dividendos serán acumulativos;

(iii) si la serie tendrá o no derechos de voto, además de los derechos de voto provistos por la ley, y de ser así, los términos de tales derechos de voto;

(iv) si tal serie tendrá o no privilegios de conversión y, de ser así, los términos y condiciones de tal conversión, incluyendo, pero sin estar limitado a, la condición para ajuste de la tasa de conversión en tales eventos y de tal forma como la Junta Directiva lo determine;

(v) si las acciones de tal serie serán o no redimibles y, de ser así, los términos y condiciones de tal redención, incluyendo la fecha o fechas en las cuales o después de las cuales pueden ser redimibles, y la cantidad a pagar por acción en caso de redención, cantidad que variará bajo diferentes condiciones y en diferentes fechas de redención;

(vi) si tal serie tendrá o no un fondo de inversión para la redención o compra de acciones de esa serie y, de ser así, los términos y la cantidad de tal fondo de inversión;

(vii) los derechos de las acciones de tal serien caso de una liquidación, disolución o cierre voluntaria o involuntaria de la Corporación, y

En la Notaría Cuarenta de este Círculo cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

los derechos relativos de prioridad, de haber, de pago de acciones de esa serie; y

(viii) cualquier otro derecho relativo, preferencia y limitación de tal serie.

ARTICULO 5

SECCION 5.01. *Enmiendas a los estatutos por los Directores.* (a) En adición y no limitando los poderes conferidos por estatutos, la Junta Directiva esta expresamente autorizada para hacer, alterar, enmendar, rechazar y rescindir los estatutos de la Corporación, sujetos a las secciones 5.01(b) y 5.01(c) a continuación.

(b) Las secciones 2.02, 3.02, 3.03(a), 3.04, 3.05, 3.14 y 5.06 de los estatutos solo pueden alterarse, enmendarse, repelerse, o rescindirse por el voto afirmativo de los accionistas de capital con derecho a votar las mismas que representen más del 66% de las acciones con derecho a votar las mismas.

(c) Las secciones 3.03(c) y 3.15 de los estatutos solo pueden ser alteradas, enmendadas, repelidas, o rescindidas por le voto afirmativo de los accionistas de capital con derecho a votar las mismas que representen más del 90% de las acciones con derecho a votar las mismas.

SECCION 5.02. *Enmienda del Certificado de Incorporación.* La sección 5.01 (b) de este Certificado de Incorporación solo puede ser alterada, enmendada, repelida, o rescindida por el voto afirmativo de los accionistas de capital con derecho a voto sobre la misma que representen a más del 66% de las acciones con derecho a votar la misma. La sección 5.01(c) y los Artículos 8 y 9 de este Certificado de Incorporación solo pueden alterarse, enmendarse, repelerse, o rescindirse por el voto afirmativo de los accionistas de capital con derecho a votar la misma que representen más del 90% de las acciones con derecho a votar la misma.

ARTICULO 6

SECCION 6.01. *Elección del Directorio por los Accionistas de Acción Preferencial.* Durante cualquier periodo cuando los accionistas de cualquier



acción preferencial cualquiera de una o más series de las mismas, que voten como una clase, tengan derecho a elegir un número específico de directores, por razón a atrasos en los dividendos u otras condiciones que les dan el derecho a hacerlo, entonces y durante el tiempo que continúe el derecho (i) el número de directores autorizado de otro modo será incrementado por tal número de directores especificado, y los accionistas de tales Acciones Preferenciales o tales series de las mismas, que votan como una clase, tendrán derecho a elegir los directores adicionales para lo que se provee, de acuerdo con las condiciones de tales Acciones Preferenciales o series; (ii) cada uno de tales directores adicionales servirá durante tal termino, y tendrá tales poderes de voto, como se han de otorgar en las provisiones pertinentes a tales Acciones Preferenciales o series; y (iii) siempre que los accionistas de cualquiera de tales Acciones Preferenciales o series de las mismas están desprovistos de tales derechos a elegir un número específico de directores, votando como clase, de acuerdo con las condiciones de tales Acciones preferenciales o series, los términos de oficio de todos los directores elegidos por los accionistas de tales Acciones preferenciales o series, que votan como clase, de acuerdo con las condiciones o elegidos para llenar cualquier vacante resultante de la muerte, renuncia o remoción de directores así elegidos por los accionistas de tales Acciones Preferenciales o series, terminarán en adelante y el número autorizado de directores será reducido en concordancia.

SECCION 6.02. *Votaciones.* Las elecciones de directores en una reunión anual o especial de accionistas necesaria no serán por votos escritos a menos que los estatutos de la Corporación digan lo contrario.

SECCION 6.03. *Eliminación de cierta responsabilidad personal de los directores.* (a) Un director de la Corporación no será responsable ante la Corporación o sus accionistas por daños monetarios por violación del deber fiduciario como director hasta donde lo permita la Ley de Delaware.

(b) Cada persona (y sus herederos, ejecutores o administradores de tal persona) quien fue o es una parte o esta amenazado de ser parte de, o esta involucrado en cualquier acción, demanda o proceso amenazado, pendiente, o completado, ya sea civil, criminal, administrativo o investigativo, por razón del hecho de que esa persona es o fue un director de la Corporación o es o estaba sirviendo por solicitud de la Corporación como un director de otra corporación, sociedad, sociedad de riesgo compartido, fideicomiso u otra empresa, será indemnizado y completamente protegido por la Corporación hasta donde lo

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se sacó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
21 JUN 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agustín Castillo Zárate

permita la Ley de Delaware. El derecho a la indemnización concedido en esta sección 6.03 también debe incluir el derecho a que la Corporación le pague los gastos incurridos en conexión cuna cualquiera de tales procesos por adelantado de su decisión final hasta donde los autoriza la Ley de Delaware. El derecho a indemnización conferido en esta sección 6.03 será un derecho contractual.

(c) La Corporación puede, por acción de su Junta Directiva, proporcionar indemnización a tales funcionarios, empleados y agentes de la Corporación hasta tal punto y a tal efecto como lo determine apropiado la Junta Directiva y lo autorice la Ley de Delaware.

(d) La Corporación tendrá el poder de comprar y mantener un seguro a nombre de cualquier persona quien es o fue director, funcionario, empleado o agente de la corporación, o esta o estuvo en servicio por pedido de la Corporación como director, funcionario, empleado o agente de otra corporación, sociedad, sociedad de riesgo compartido, fideicomiso u otra empresa contra cualquier gasto, responsabilidad o pérdida incurrida por tal persona en cualquier capacidad o que surge de su estado como tal, ya sea si la Corporación tiene o no el poder de indemnizarlo contra tal responsabilidad bajo la ley de Delaware.

(e) Los derechos y autoridad conferidos en esta Seoción 6.03 no serán exclusivos de ningún otro derecho el cual cualquier otra persona pueda tener o adquirir de aquí en adelante.

(f) Ni la alteración, enmienda, rechazo o rescisión de esta Sección 6.03, ni la adopción de ninguna condición de este Certificado de Incorporación o de los Estatutos de la Corporación, ni, hasta donde lo permite la Ley de Delaware, ninguna modificación de la ley, debe eliminar o reducir el efecto de esta Sección 6.03 respecto a ninguno de los actos u omisiones que ocurran antes de tal alteración, enmienda, rechazo, rescisión, adopción o modificación.

ARTICULO 7

SECCION 7.01, *Sección 203 de la Ley de Delaware*. Por la presente la Corporación elige no ser gobernada por la Sección 203 de la Ley de Delaware.



ARTICULO 8

SECCIÓN 8.01. *Relación con Roche.* Anticipándose a que la Corporación cese de ser un subsidiaria completamente de propiedad de Roche Holdings, Inc., pero que Roche (como se define en la sección 8.05) permanezca siendo un accionista de la Corporación, y anticipándose a que la Corporación (como se define en la Sección 8.05) y Roche puede entrar en actividades o líneas de negocios semejantes o similares y tener un interés en las mismas áreas de oportunidades corporativas, y en reconocimiento de (i) los beneficios a ser derivados por la Corporación a través de sus relaciones contractuales, corporativas y de negocios con Roche (incluyendo el servicio de funcionarios y directores de Roche como directores de la Corporación) y (ii) las dificultades concomitantes a cualquier director, quien desea y se propone satisfacer completamente tales deberes fiduciarios del director, al determinar el alcance completo de tales deberes en cualquier situación particular, las condiciones de este artículos 8 se establecen para regular, definir y guiar la conducta de ciertas cuestiones de la Corporación ya que pueden involucrar a Roche y sus funcionaros y directores, y los poderes, derechos, deberes y responsabilidades de la Corporación y sus funcionarios, directores y accionistas en conexión con éste.

SECCIÓN 8.02. *Actividades en Negocios Similares.* Excepto que Roche Holdings, Inc. pueda de otra forma acordarlo por escrito,

(a) Roche no tendrá el deber de abstenerse de entrar directamente o indirectamente en actividades de negocios o líneas de negocios semejantes o similares a las de la Corporación, y

(b) ni Roche ni ninguno de sus funcionarios o director de la misma será responsable a la Corporación o sus accionistas por violar cualquier deber fiduciario por razón de alguna de tales actividades de Roche o de la participación de tal persona en las mismas.

En el evento que Roche adquiera conocimientos de una transacción o materia potencial que pueda ser una oportunidad corporativa tanto para Roche como para la Corporación, Roche no tendrá el deber de comunicar u ofrecer tal oportunidad corporativa a la Corporación y no será responsable ante la Corporación o sus accionistas por violar ningún deber fiduciario como accionista de la Corporación o la persona que controla a un accionista por razón del hacho

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agustín Castillo Zárate

que Roche prosigue o adquiere tal oportunidad corporativa para si misma, dirige tal oportunidad corporativa a otra persona o entidad, o no comunica información respecto, u ofrece, tal oportunidad corporativa a la Corporación.

SECCION 8.03. *Oportunidades Corporativas.* En el evento que un director, funcionario o empleado de la Corporación quien también es director, funcionario o empleado de Roche adquiera conocimiento de una transacción o materia potencial que pueda ser una oportunidad corporativa para la Corporación y Roche (ya se si esta transacción o materia potencial es propuesta por un tercero o es concebida por tal director, funcionario o empleado de la Corporación o no), tal director, funcionario o empleado debe tener el derecho a ofrecer tal oportunidad corporativa a la Corporación o Roche como tal director, funcionario o empleado los considere apropiado bajo las circunstancias de su discreción, y tal director, funcionario o empleado no será responsable a la Corporación o sus accionistas por violar ningún deber fiduciario o deber de lealtad o faltar en actuar en (o no oponerse a) los mejores intereses de la Corporación o la derivación de ningún beneficio personal inapropiado por razón del hecho que (i) tal director, funcionario o empleado ofreció tal oportunidad corporativa a Roche (en lugar de a la Corporación) o no comunicó información respecto a tal oportunidad corporativa a la Corporación o (ii) Roche busca o adquiere tal oportunidad corporativa para si misma o dirige tal oportunidad corporativa a otra persona o no comunica información respecto a tal oportunidad corporativa a la Corporación.

SECCION 8.04. *Consentimiento estimado de los accionistas.* Se considerará que cualquier persona o entidad que compre o de otro modo adquiera algún interés en cualquiera de las acciones de capital de la Corporación ha tenido noticia o ha estado de acuerdo con las condiciones de este Artículo 8.

SECCION 8.05. *Definiciones.* Para propósitos de este Artículo 8 y el Artículo 9 solamente, (i) el término ***"Corporación"*** debe significar la Corporación y todas las corporaciones, sociedades, sociedades de riesgo compartido y otras entidades en las cuales la Corporación posee con beneficio (directa o inditectamente) cincuenta por ciento o más de las acciones con voto, poder de voto o intereses de voto similares, y (ii) el término ***"Roche"*** debe significar Roche Holdings, Inc y todas las corporaciones, sociedades, sociedades de riesgo compartido, asociaciones y otras entidades (diferentes a la Corporación definida de acuerdo con la cláusula (i) de esta sección 8.05) que son ***"afiliadas"*** (como se

Notaría Cuarenta de este Distrito
Certifico: la presente fotocopia que coincide con
la original que se me puso a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Agueda Cecilia Zárate

define en la Regla 12b-2 bajo el Acta de Intercambio de Valores de 1934, como se enmendó) de Roche Holdings, Inc.

SECCION 8.06. *Finalización: Efecto Obligante.* Son consideración con nada en este Certificado de Incorporación que lo contradiga, las condiciones anteriores de este Artículo 8 deberán expirar en la fecha que Roche cese de poseer con beneficios Acciones Comunes que representen al menos 5% del número de acciones vigentes de las Acciones Comunes de la Corporación y nadie que se director o funcionario de la Corporación sea también director o funcionario de Roche. Ni tal vencimiento, ni la alteración, enmienda, cambio o rechazo de alguna de las condiciones de este Artículo 8 así como tampoco ninguna condición de este Certificado de Incorporación Enmendado y Vuelto a Redactar inconsistente con alguna de las condiciones de este Artículo 8 eliminará o reducirá el efecto de este Artículo 8 respecto a cualquier materia, o cualquier causa de acción, demanda o reclamo que, excepto por este Artículo 8, pueda acaecer o surgir, antes de tal vencimiento, alteración, enmienda o adopción.

SECCION 8.07. *Artículo 9.* Las condiciones de este Artículo son adicionales a las condiciones del Artículo 9.

ARTICULO 9

SECCION 9.01. *Contratos no nulos.* Ningún contrato, acuerdo, arreglo o transacción (o cualquier enmienda, modificación o finalización de los mismos) entre la Corporación y Roche será nulo u anulable solamente por razón de que Roche es parte del mismo, o solamente porque cualquiera de los directores o funcionarios de la Corporación quienes están afiliados a Roche están presentes en o participan en la reunión de la Junta Directiva o comité de la misma que autoriza el contrato, acuerdo, arreglo, transacción, enmienda, modificación o finalización o solamente porque su o sus votos se cuentan para tal propósito, pero cualquiera de tal contrato, acuerdo, arreglo o transacción (o cualquier enmienda, modificación o finalización del mismo) estará gobernado por las condiciones de este Certificado de Incorporación Enmendado y vuelto a Redactar, los Estatutos de la Corporación, la Ley de Delaware y otras leyes aplicables. Para propósitos de este Artículo 9, los términos "***Corporación***" y "***Roche***" tienen los significados establecidos en la Sección 8.05.

Notaría Cuarenta de este Círculo se permite certificar que la presente fotocopia coincide con el original que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

SECCION 9.02. *Quórum.* Los Directores de la Corporación que son también directores o funcionarios de Roche pueden contarse al determinar la presencia de un quórum en una reunión de la Junta Directiva o de un comité que autoriza o aprueba cualquiera de tal contrato, acuerdo, arreglo o transacción (o cualquier enmienda, modificación o finalización del mismo). Las acciones vigentes de las Acciones Comunes de propiedad de Roche pueden contarse al determinar la presencia de un quórum en una reunión de accionistas que autorice o apruebe tal contrato, acuerdo, arreglo o transacción (o cualquier enmienda, modificación o finalización del mismo).

SECCION 9.03. *No responsabilidad por acciones de buena fe.* Ni Roche ni ningún funcionario o director de la misma será responsable ante la Corporación o sus accionistas por violar cualquiera de los deberes fiduciados o deberes de lealtad o por fallar en actuar en (o no oponerse a) los mejores intereses de la Corporación o por derivación de cualquier beneficio personal por razón del hecho que Roche o un funcionario o director de la misma de buena fe tome cualquier acción o ejerza cualquier derecho o de o retenga cualquier consentimiento en conexión con cualquier acuerdo o contrato entre Roche y la Corporación. Ningún voto dado u otra acción tomada por cualquier persona que es un funcionario, director o representante de Roche, donde el voto o acción es tomado por tal persona en su capacidad como director de esta Corporación, constituirá una acción de o el ejercicio de un derecho o un consentimiento de Roche para los propósitos de cualquiera de tal acuerdo o contrato.

SECCION 9.04. *Consentimiento estimado de los accionistas.* Se considerará que cualquier persona o entidad que compre o de otro modo adquiera algún interés en cualquiera de las acciones de capital de la Corporación ha tenido noticia o ha estado de acuerdo con las condiciones de este Artículo 9.

SECCION 9.05. *Contratos cubiertos.* Para propósitos de este Artículo 9, cualquier contrato, acuerdo, arreglo o transacción con la Corporación o cualquier corporación, sociedad, sociedad de riesgo conjunto, asociación u otra entidad en la cual la Corporación posee con beneficio (directa o indirectamente) el cincuenta por ciento o más de las acciones con voto, poderes de voto o intereses de voto similares vigentes se considerará un contrato, acuerdo o transacción con la Corporación.



SECCION 9.06. *Efecto obligante.* Ni la alteración, enmienda, cambio o rechazo de alguna de las condiciones de este Artículo 9 ni la adopción de alguna condición inconsistente con cualquier condición de este Artículo 9 eliminará o reducirá el efecto de este Artículo 9 respecto a cualquier materia que ocurra, o cualquier causa de acción, demanda o reclamo que, a no ser por este Artículo 9, pueda acaecer o surgir, antes de tal alteración, enmienda, cambio, rechazo o adopción.

SECCION 9.07. *Artículo 8.* Las condiciones de este Artículo 9 son adicionales a las condiciones del Artículo 8.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, este Certificado de Incorporación Enmendado y vuelto a Redactar, el cual ha sido adoptado de acuerdo con las secciones 242 y 245 de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware y por consentimiento escrito de el único accionista de la Corporación de acuerdo con la sección 228 de Ley General de Corporación del Estado de Delaware, ha sido ejecutado este 22 de Julio de 1999.

GENENTECH, INC.
Por: /s/ Stephen G. Juelsgaard
Nombre: Stephen G. Juelsgaard
Titulo: Vicepresidente
Consejo General y Secretaria

La Notaría Cuarenta de este Círculo se permite certificar que la presente fotocopia coincide con el documento que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

5. at Dover, Delaware

6. the twenty-fourth day of May, A.D. 2005

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0254031

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se compulsó la presente fotocopia que coincide con el original que se tuvo a la vista.

2 JUN. 2011

NOTARÍA CUARENTA

Agustín Castillo Zárate

Delaware

PAGE 1

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE CERTIFICATE OF AMENDMENT OF "GENENTECH, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE FIFTEENTH DAY OF MAY, A.D. 2000, AT 5 O'CLOCK P.M.

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

2112549

050426506

AUTHENTICATION: 3900385

DATE: 05-24-05

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
21 JUN 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

CERTIFICATE OF AMENDMENT OF AMENDED AND RESTATED CERTIFICATE OF INCORPORATION

Genentech, Inc. a corporation organized and existing under and by virtue of the General Corporation Law of the State of Delaware,

DOES HEREBY CERTIFY:

FIRST: That at a meeting of the Board of Directors of Genentech, Inc. resolutions were duly adopted setting forth a proposed amendment of the Amended and Restated Certificate of Incorporation of said corporation, declaring said amendment to be advisable and calling a meeting of the stockholders of said corporation for consideration thereof. The resolution setting forth the proposed amendment is as follows:

RESOLVED, that the Amended and Restated Certificate of Incorporation of this corporation be amended by changing "Section 4.01(a)" of the Article thereof numbered "4" so that, as amended, said Section of said Article shall be and read as follows:

> "Section 4.01. *Capital Stock.* (a) The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, preferred stock and common stock. The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is seven hundred million (700,000,000) shares. One hundred million (100,000,000) shares shall be designated preferred stock, par value $0.02 per share ("Preferred Stock"). Six hundred million (600,000,000) shares shall be designated common stock, par value $0.02 per share ("Common Stock"). The Common Stock of the Corporation shall be all of one class."

SECOND: That thereafter, pursuant to resolution of its Board of Directors, the regular meeting of the stockholders of said corporation was duly called and held upon notice in accordance with Section 222 of the General Corporation Law of the State of Delaware at which meeting the necessary number of shares as required by statute were voted in favor of the amendment.

THIRD: That said amendment was duly adopted in accordance with the provisions of Section 242 of the General Corporation Law of the State of Delaware.

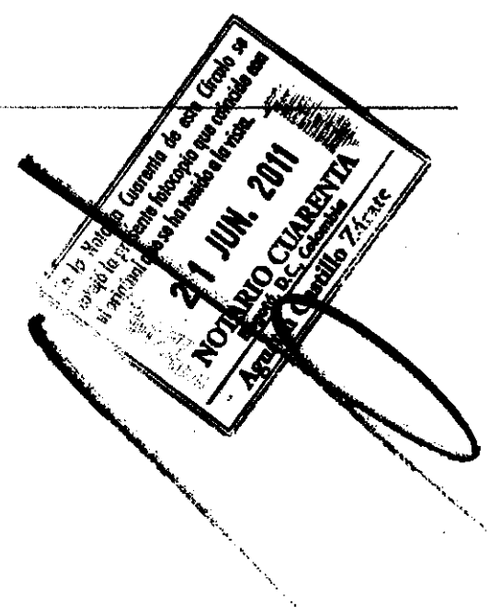
FOURTH: That the capital of said corporation shall not be reduced under or by reason of said amendment.

IN WITNESS WHEREOF, said Genentech, Inc. has caused this Certificate of Amendment to be signed by Stephen G. Juelsgaard, an Authorized Officer, this 15th day of May, 2000.

GENENTECH, INC.

By: _____
Name: Stephen G. Juelsgaard
Title: Senior Vice President, General Counsel and Secretary

75841



TRADUCCION AL ESPAÑOL del Certificado de Incorporación de Genentech, Inc.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América.
   Este documento público
2. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
3. actuando en capacidad de Secretaria de Estado de Delaware
4. lleva el sello/timbre de la Oficina del Secretario de Estado

Certificado

5. en Dover, Delaware
6. el veinticuatro de mayo, A. D. 2005
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0254031
9. Sello/timbre
10. Firma

Harriet Smith Windsor (Firma)
Secretaria de Estado

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se presentó fotocopia que coincide con la que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

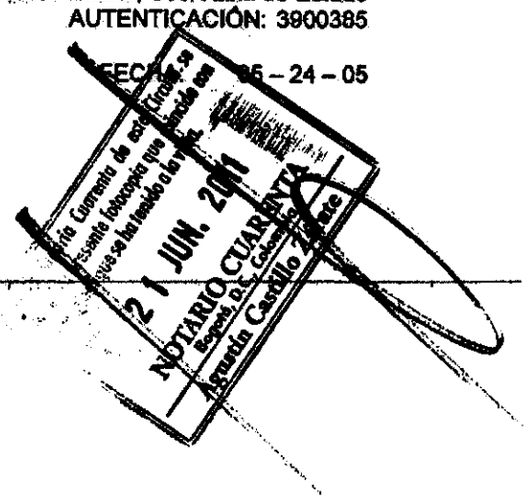
DELAWARE

EL PRIMER ESTADO

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIA DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, CERTIFICO POR LA PRESENTE QUE EL ANEXO ES UNA COPIA AUTÉNTICA Y CORRECTA DEL CERTIFICADO VUELTO A REDACTAR DE "GENENTECH, INC", PRESENTADO EN ESTA OFICINA EL DECIMOQUINTO DIA DE MAYO, A. D. 2000, A LAS 5 EN PUNTO DE LA TARDE.

Harriet Smith Windsor (Firma)
Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado
AUTENTICACIÓN: 3900385

FECHA: 06 – 24 – 05



CERTIFICADO DE ENMIENDA DEL
CERTIFICADO DE INCORPORACIÓN
CORREGIDO Y VUELTO A REDACTAR

Genentech, Inc. una corporación organizada y existente bajo y por virtud de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware.

CERTIFICA POR LA PRESENTE:

PRIMERO: Que en una reunión de la Junta Directiva de Genentech, Inc. se adoptaron debidamente resoluciones que establecen una enmienda propuesta del certificado de Incorporación Corregido y vuelto a Redactar de dicha corporación, declarando dicha enmienda como aconsejable y llamando a una reunión de accionistas de dicha corporación para consideración de la misma. La resolución establece la enmienda propuesta de la siguiente manera:

RESUELVE, que el Certificado de Incorporación Corregido y vuelto a Redactar de esta corporación se enmiende cambiando "la Sección 4.01(a)" del Artículo allí numerado "4" tal que, como se enmienda, dicha Sección de dicho Artículo se lea de la siguiente manera:

> SECCION 4.01. *Acciones de Capital.* (a) la Corporación está autorizada a emitir dos clases de acciones que deben designarse, respectivamente, acciones preferenciales y acciones comunes. El número total de acciones que la Corporación esta autorizada a emitir es de setecientos millones (700,000,000) de acciones. Cien millones (100,000,000) de acciones serán designadas acciones preferenciales, por un valor de $0.02 por acción ("**Acción Preferencial**"). Seiscientos millones (600,000,000) de acciones serán designadas acciones comunes, por un valor de $0.02 por acción ("**Acción Común**"). La acción común de la Corporación será toda de una misma clase.

SEGUNDO: Que por lo tanto, de acuerdo con la resolución de su Junta Directiva, la reunión ordinaria de accionistas de dicha corporación se convocó debidamente y se sostuvo al ser anunciada de acuerdo con la sección 222 de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware, en donde el número necesario de acciones requerido por los estatutos votaron a favor de la enmienda.

Copia tomada de este Círculo se ajusta fotocopia que coincide con la que se ha tenido a la vista

21 JUN. 2011

NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

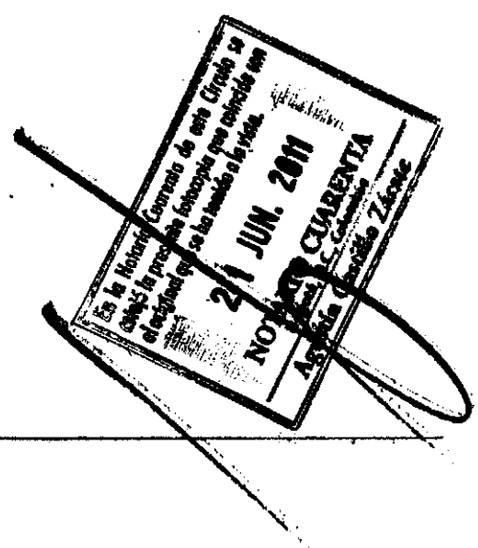
TERCERO: Que dicha enmienda se adoptó debidamente de acuerdo con lo previsto en la Sección 242 de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware.

CUARTO: Que el capital de dicha corporación no será reducido bajo o por razón de dicha enmienda

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, dicha Genentech, Inc. ha causado este Certificado de Enmienda para que sea firmado por Stephen G. Juelsgaard, un Funcionario Autorizado, este 15 de Mayo de 2000.

GENENTECH, INC.

Por: (Firma)
Nombre: Stephen G. Juelsgaard
Título: Vicepresidente, Consejo
y Secretaria General



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

5. at Dover, Delaware

6. the twenty-fourth day of May, A.D. 2005

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0254033

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se presentó fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.

21 JUN. 2011

NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. - Colombia
Agustín Castillo Zárate

Delaware

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE CERTIFICATE OF AMENDMENT OF "GENENTECH, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE SIXTEENTH DAY OF APRIL, A.D. 2004, AT 7:32 O'CLOCK P.M.

2112549

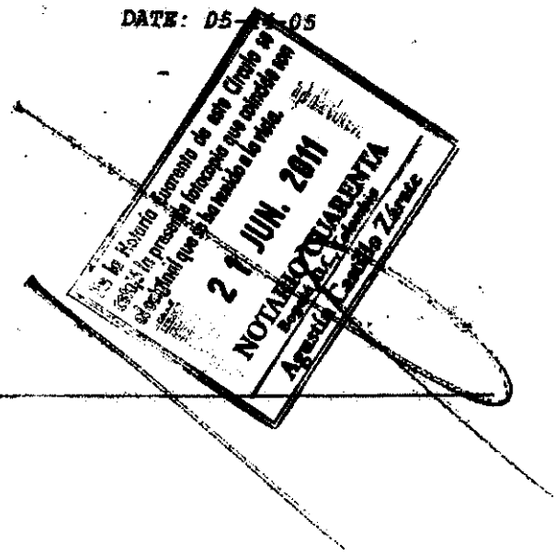
050426506

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

AUTHENTICATION: 3900387

DATE: 05-[illegible]-05



State of Delaware
Secretary of State
Division of Corporations
Delivered 07:44 PM 04/16/2004
FILED 07:39 PM 04/16/2004
SRV 040281669 - 2112549 FILE

CERTIFICATE OF THIRD AMENDMENT
OF AMENDED AND RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION

Genentech, Inc., a corporation organized and existing under and by virtue of the General Corporation Law of the State of Delaware,

DOES HEREBY CERTIFY:

FIRST: That at a meeting of the Board of Directors of Genentech, Inc. resolutions were duly adopted setting forth a proposed amendment of the Amended and Restated Certificate of Incorporation of said corporation, declaring said amendment to be advisable and calling a meeting of the stockholders of said corporation for consideration thereof. The resolution setting forth the proposed amendment is as follows:

RESOLVED, that the Amended and Restated Certificate of Incorporation of this corporation be amended by changing "Section 4.01(a)" of the Article thereof numbered "4" so that, as amended, said Section of said Article shall be and read as follows:

> Section 4.01. *Capital Stock*. (a) The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, preferred stock and common stock. The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is three billion one hundred million (3,100,000,000) shares. One hundred million (100,000,000) shares shall be designated preferred stock, par value $0.02 per share ("Preferred Stock"). Three billion (3,000,000,000) shares shall be designated common stock, par value $0.02 per share ("Common Stock"). The common stock of the Corporation shall be all of one class.

SECOND: That thereafter, pursuant to resolution of its Board of Directors, the regular meeting of the stockholders of said corporation was duly called and held upon notice in accordance with Section 222 of the General Corporation Law of the State of Delaware at which meeting the necessary number of shares as required by statute were voted in favor of the amendment.

THIRD: That said amendment was duly adopted in accordance with the provisions of Section 242 of the General Corporation Law of the State of Delaware.

FOURTH: That the capital of said corporation shall not be reduced under or by reason of said amendment.

IN WITNESS WHEREOF, said Genentech, Inc. has caused this Third Certificate of Amendment to be signed by Stephen G. Juelsgaard, an Authorized Officer, this 16th day of April, 2004.

GENENTECH, INC.

By: Stephen G. Juelsgaard
Name: Stephen G. Juelsgaard
Title: Executive Vice President, General Counsel and Secretary

#153087

Es fiel fotocopia de este Circulo se encuentra fotocopia que coincide con la que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Certificado de Enmienda de Genentech, Inc.

APOSTILLA

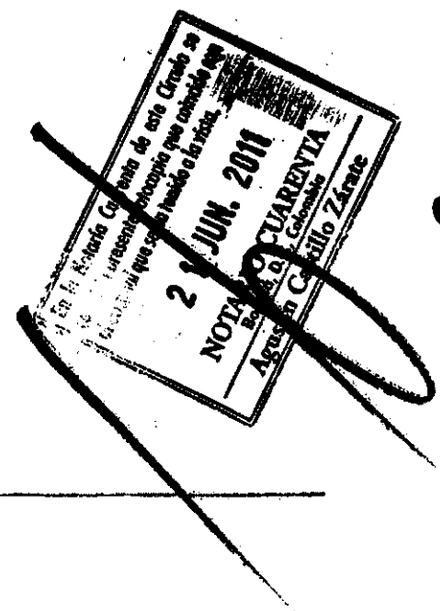
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
3. actuando en capacidad de Secretaria de Estado de Delaware
4. lleva el sello/timbre de la Oficina del Secretario de Estado

Certificado

5. en Dover, Delaware
6. el veinticuatro de mayo, A. D. 2005
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0254935
9. Sello/timbre
10. Firma

Harriet Smith Windsor (Firma)
Secretaria de Estado



~~292~~

293

DELAWARE

EL PRIMER ESTADO

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIA DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, CERTIFICO POR LA PRESENTE QUE EL ANEXO ES UNA COPIA AUTÉNTICA Y CORRECTA DEL CERTIFICADO DE ENMIENDA DE "GENENTECH, INC", PRESENTADO EN ESTA OFICINA EL DECIMOSEXTO DIA DE ABRIL, A. D. 2004, A LAS 7:39 EN PUNTO DE LA TARDE.

Harriet Smith Windsor (Firma)

Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado

Notaría cuarenta de este Círculo se presente fotocopia que coincide con el documento que se ha tenido a la vista.

21 JUN 2011

NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

CERTIFICADO DE TERCERA ENMIENDA DEL
CERTIFICADO DE INCORPORACIÓN
CORREGIDO Y VUELTO A REDACTAR

Genentech, Inc. una corporación organizada y existente bajo y por virtud de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware.

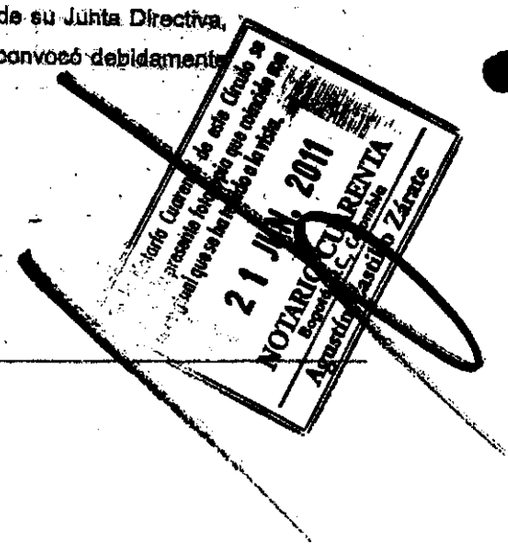
CERTIFICA POR LA PRESENTE:

PRIMERO: Que en una reunión de la Junta Directiva de Genentech, Inc. se adoptaron debidamente resoluciones que establecen una enmienda propuesta del certificado de Incorporación Corregido y vuelto a Redactar de dicha corporación, declarando dicha enmienda como aconsejable y llamando a una reunión de accionistas de dicha corporación para consideración de la misma. La resolución establece la enmienda propuesta de la siguiente manera:

RESUELVE, que el Certificado de Incorporación Corregido y vuelto a Redactar de esta corporación se enmiende cambiando "la Sección 4.01(a)" del Artículo allí numerado "4" tal que, como se enmienda, dicha Sección de dicho Artículo se lea de la siguiente manera:

> SECCION 4.01. *Acciones de Capital.* (a) la Corporación está autorizada a emitir dos clases de acciones que deben designarse, respectivamente, acciones preferenciales y acciones comunes. El número total de acciones que la Corporación esta autorizada a emitir es de tres mil cien millones (3,100,000,000) de acciones. Cien millones (100,000,000) de acciones serán designadas acciones preferenciales, por un valor de $0.02 por acción ("**Acción Preferencial**"). Tres mil millones (3,000,000,000) de acciones serán designadas acciones comunes, por un valor de $0.02 por acción ("**Acción Común**"). La acción común de la Corporación será toda de una misma clase.

SEGUNDO: Que por lo tanto, de acuerdo con la resolución de su Junta Directiva, la reunión ordinaria de accionistas de dicha corporación se convocó debidamente



~~293~~

294

TERCERO: Que dicha enmienda se adoptó debidamente de acuerdo con lo previsto en la Sección 242 de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware.

CUARTO: Que el capital de dicha corporación no será reducido bajo o por razón de dicha enmienda

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, dicha Genentech, Inc. ha causado este Certificado de Enmienda para que sea firmado por Stephen G. Juelsgaard, un Funcionario Autorizado, este 16 de Abril de 2004.

GENENTECH, INC.

Por: (Firma)
Nombre: Stephen G. Juelsgaard
Título: Vicepresidente, Consejo
y Secretaria General.

...Cuarenta de este Círculo se ...ia fotocopia que coincide con ...que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

5. at Dover, Delaware

6. the twenty-fourth day of May, A.D. 2005

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

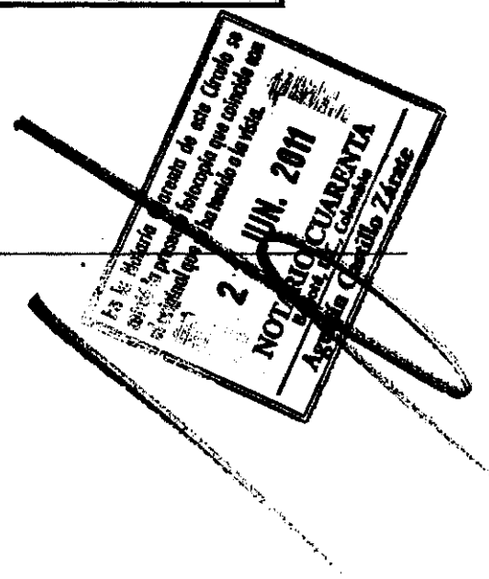
8. No. 0254032

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State



Delaware

PAGE 1

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE CERTIFICATE OF AMENDMENT OF "GENENTECH, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE TENTH DAY OF MAY, A.D. 2001, AT 2:05 O'CLOCK P.M.

2112549

050426506

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

AUTHENTICATION: 900386

DATE: 05-24-05

Notaría Cuarenta de este Círculo certifica que la presente fotocopia que consta de una (1) hoja es igual a la que se ha tenido a la vista.

24 JUN. 2011

NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agustín Castillo Zárate

DIVISION OF CORPORATIONS
FILED 07:05 PM 05/10/2001
010284826 – 2112589

BY Sandy Miller

CERTIFICATE OF AMENDMENT OF AMENDED AND RESTATED CERTIFICATE OF INCORPORATION

Genentech, Inc. a corporation organized and existing under and by virtue of the General Corporation Law of the State of Delaware,

DOES HEREBY CERTIFY:

FIRST: That at a meeting of the Board of Directors of Genentech, Inc. resolutions were duly adopted setting forth a proposed amendment of the Amended and Restated Certificate of Incorporation of said corporation, declaring said amendment to be advisable and calling a meeting of the stockholders of said corporation for consideration thereof. The resolution setting forth the proposed amendment is as follows:

RESOLVED, that the Amended and Restated Certificate of Incorporation of this corporation be amended by changing "Section 4.01(a)" of the Article thereof numbered "4" so that, as amended, said Section of said Article shall be and read as follows:

> "Section 4.01. *Capital Stock.* (a) The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, preferred stock and common stock. The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is one billion three hundred million (1,300,000,000) shares. One hundred million (100,000,000) shares shall be designated preferred stock, par value $0.02 per share ("Preferred Stock"). One billion two hundred million (1,200,000,000) shares shall be designated common stock, par value $0.02 per share ("Common Stock"). The Common Stock of the Corporation shall be all of one class."

SECOND: That thereafter, pursuant to resolution of its Board of Directors, the regular meeting of the stockholders of said corporation was duly called and held upon notice in accordance with Section 222 of the General Corporation Law of the State of Delaware at which meeting the necessary number of shares as required by statute were voted in favor of the amendment.

THIRD: That said amendment was duly adopted in accordance with the provisions of Section 242 of the General Corporation Law of the State of Delaware.

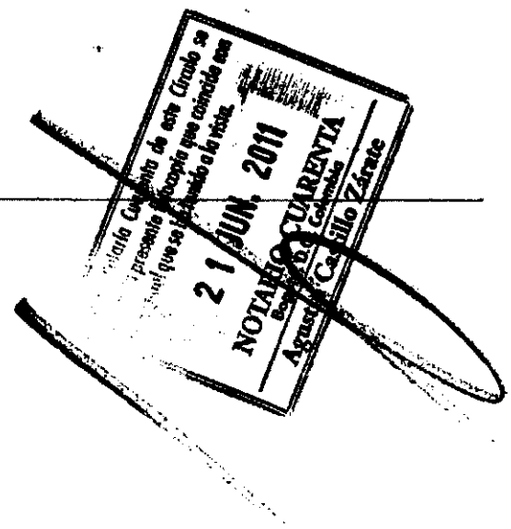
FOURTH: That the capital of said corporation shall not be reduced under or by reason of said amendment.

IN WITNESS WHEREOF, said Genentech, Inc. has caused this Certificate of Amendment to be signed by Stephen G. Juelsgaard, an Authorized Officer, this 10th day of May, 2001.

GENENTECH, INC.

By: _____
Name: Stephen G. Juelsgaard
Title: Senior Vice President, General Counsel and Secretary

80747



TRADUCCION AL ESPAÑOL del Certificado de Enmienda de Genentech, Inc.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

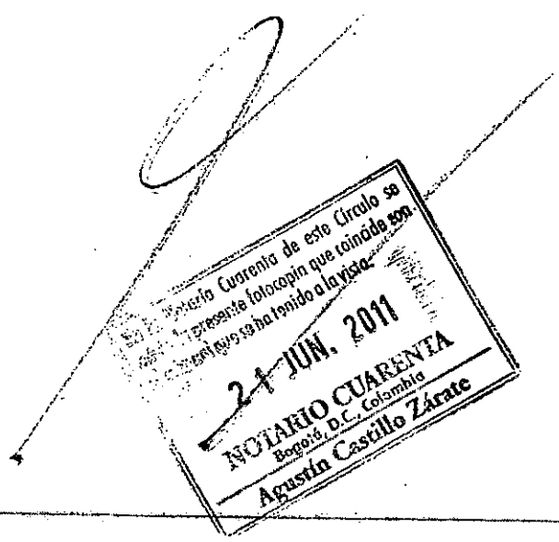
1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
3. actuando en capacidad de Secretaria de Estado de Delaware
4. lleva el sello/timbre de la Oficina del Secretario de Estado

Certificado

5. en Dover, Delaware
6. el veinticuatro de mayo, A. D. 2005
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0254032
9. Sello/timbre

10. Firma

Harriet Smith Windsor (Firma)
Secretaria de Estado



DELAWARE

EL PRIMER ESTADO

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIA DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, CERTIFICO POR LA PRESENTE QUE EL ANEXO ES UNA COPIA AUTÉNTICA Y CORRECTA DEL CERTIFICADO DE ENMIENDA DE "GENENTECH, INC", PRESENTADO EN ESTA OFICINA EL DECIMO DIA DE MAYO, A. D. 2001, A LAS 2:05 EN PUNTO DE LA TARDE.

Harriet Smith Windsor (Firma)

Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado

AUTENTICACIÓN: [illegible]

FECHA: 05 [illegible] 05

NOTARIO CUARENTA
Agustín Castillo Zárate
21 JUN. 2011

~~296~~

297

CERTIFICADO DE TERCERA ENMIENDA DEL
CERTIFICADO DE INCORPORACIÓN
CORREGIDO Y VUELTO A REDACTAR

Genentech, Inc. una corporación organizada y existente bajo y por virtud de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware.

CERTIFICA POR LA PRESENTE:

PRIMERO: Que en una reunión de la Junta Directiva de Genentech, Inc. se adoptaron debidamente resoluciones que establecen una enmienda propuesta del certificado de Incorporación Corregido y vuelto a Redactar de dicha corporación, declarando dicha enmienda como aconsejable y llamando a una reunión de accionistas de dicha corporación para consideración de la misma. La resolución establece la enmienda propuesta de la siguiente manera:

RESUELVE, que el Certificado de Incorporación Corregido y vuelto a Redactar de esta corporación se enmiende cambiando "la Sección 4.01(a)" del Artículo allí numerado "4" tal que, como se enmienda, dicha Sección de dicho Artículo se lea de la siguiente manera:

> SECCION 4.01. *Acciones de Capital.* (a) la Corporación está autorizada a emitir dos clases de acciones que deben designarse, respectivamente, acciones preferenciales y acciones comunes. El número total de acciones que la Corporación esta autorizada a emitir es de mil trescientos millones (1,300,000,000) de acciones. Cien millones (100,000,000) de acciones serán designadas acciones preferenciales, por un valor de $0.02 por acción ("**Acción Preferencial**"). Mil doscientos millones (1,200,000,000) de acciones serán designadas acciones comunes, por un valor de $0.02 por acción ("**Acción Común**"). La acción común de la Corporación será toda de una misma clase.

SEGUNDO: Que por lo tanto, de acuerdo con la resolución de su Junta Directiva, la reunión ordinaria de accionistas de dicha corporación se convocó debidamente y se sostuvo al ser anunciada de acuerdo con la sección 222 de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware, en donde el número necesario de acciones requerido por los estatutos votaron a favor de la enmienda.

Notaría Cuarenta de este Círculo se presente fotocopia que coincide con la que se ha tenido a la vista.
21 JUN 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

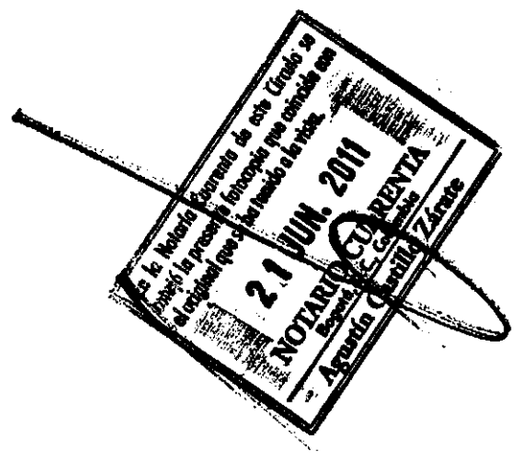
TERCERO: Que dicha enmienda se adoptó debidamente de acuerdo con lo previsto en la Sección 242 de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware.

CUARTO: Que el capital de dicha corporación no será reducido bajo o por razón de dicha enmienda

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, dicha Genentech, Inc, ha causado este Certificado de Enmienda para que sea firmado por Stephen G. Juelsgaard, un Funcionario Autorizado, este 10 de Mayo de 2001.

GENENTECH, INC.

Por: (Firma)
Nombre: Stephen G. Juelsgaard
Título: Vicepresidente, Consejo
y Secretaria General.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-084232- -00000-0000

Fecha: 2011-07-06 17:12:58 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 297

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO** ☐

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Prosperidad para todos

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
LASSENE GUILLAUME LAURENT

REFERENCIA	Radicación No.	11 084232
	Solicitud internacional	PCT/US2009/068496
	Fecha inicio fase nacional	19/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	13667

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se consideraró abandonada y perderá su prelación.

Notifiquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 SET. 2011.
adpa11