SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-082793- -00000-0000
Fecha: 2011-07-01 16:39:09 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-082793- -00000-0000
Fecha: 2011-07-01 16:39:09 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 296

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. **EXPEDIENTE No.** 11-082793

COMPUESTOS Y MÉTODO DE USO

54. **TITULO**

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

GENENTECH, INC., THE WALTER AND ELIZA HALL INSTITUTE

71. **SOLICITANTE** OF MEDICAL RESEARCH yABBOTT LABORATORIES

SAN FRANCISCO, CA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA; PARKVILLE,

DOMICILIO VICTORIA, AUSTRALIA; ABBOTT PARK, IL, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

74. **APODERADO**

22. **BOGOTÁ, D.C.**

9-07-2011

AS: 117.470

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-082793- -00000-0000
Fecha: 2011-07-01 16:39:09 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 296

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-082793- -00000-0000
Fecha: 2011-07-01 16:39:09 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 296

FORMULARIO ÚNICO DE S(
PCT
ENTRADA EN FAS

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Pat

☒ 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; DUDLEY, Danette, A.; FAIRBROTHER, Wayne, J.; FLYGARE, John, A.; LESSENE, Guillaume, Laurent; NDUBAKU, Chudi; NIKOLAKOPOULOS, George; RYE, Carl, Steven; SLEEBS, Brad, Edmund; SMITH, Brian, John; WATSON, Keith, Geoffrey; ELMORE, Steven, W.; PETROS, Andrew, M.; SOUERS, Andrew, J.; CZABOTAR, Peter.

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; 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; 2 Somerford Place, Beaconsfield, Buckinghamshire HP9 1AZ, Gran Bretaña; 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; 940 Ambria Drive, Mundelein, IL 60060, Estados Unidos de América; 901 Hinman Avenue, Apt. 3A, Evanston, IL 60202, Estados Unidos de América; 13/45 Leveson Street North, Melbourne, VIC 3051, Australia; respectivamente.
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América y Australia, respectivamente.

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/US2009/068400 Fecha 17.12.2009
Publicación Internacional No WO 2010/080478 A1 Fecha 15.07.2010

6 Título (54): COMPUESTOS Y MÉTODO DE USO

7 Clasificación Internacional (51): _____

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	19.12.2008	61/139,479

9 Comprobante de pago No. 11-50404, 11-23302, 11-43891, 11-24822, 11-2208, 10-102,8883 **Fecha** 24-05-2011

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 $ 486.000 (18*$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.

1174703

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0050404

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. 11-082793- -00000-0000
Fecha: 2011-07-01 16:39:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-082793- -00000-0000
Fecha: 2011-07-01 16:39:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 296

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0023302

Bogotá D.C., Marzo 14 de 2011 - 17:06:59

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	324973235	14/03/2011	39.119.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	270.000.00	270.000.00
				$270.000.00

SON: **DOSCIENTOS SETENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-082793- -00000-0000
Fecha: 2011-07-01 16:39:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-082793- -00000-0000
Fecha: 2011-07-01 16:39:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 296

117470

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0043891

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. 11-082793- -00000-0000
Fecha: 2011-07-01 16:39:09 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-082793- -00000-0000
Fecha: 2011-07-01 16:39:09 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 296

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0024822

Bogotá D.C., Marzo 18 de 2011 - 06:53:50

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	324973246	17/03/2011	40.814.900.00

*** 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. 11-082793- -00000-0000
Fecha: 2011-07-01 16:39:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-082793- -00000-0000
Fecha: 2011-07-01 16:39:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 296

117 470

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 002208

Bogotá D.C., 12 de 2011 - 16:41:47

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	382749426	11/01/2011	1.138.400.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-**-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-082793- -00000-0000
Fecha: 2011-07-01 16:39:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-082793- -00000-0000
Fecha: 2011-07-01 16:39:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 296

117470 8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 102,888
FECHA : DICIEMBRE 2 DE 2010

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	392749382	02/12/2010	27,674,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	26,000.00
		TOTAL : $	26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-082793- -00000-0000
Fecha: 2011-07-01 16:39:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-082793- -00000-0000
Fecha: 2011-07-01 16:39:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 296

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2009/068400

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

ANTLER, Adriane, M.
Jones Day
222 East 41st Street
New York, NY 10017-6702
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
24 November 2010 (24.11.2010)

Applicant's or agent's file reference
12279-507-28

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2009/068400

International filing date *(day/month/year)*
17 December 2009 (17.12.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
CZABOTAR, Peter
13/45 Leveson St. North
Melbourne, VIC 3051
Australia

State of Nationality: AU | State of Residence: AU

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 87 40

Authorized officer
Ben-Mansour Naceur
e-mail pt01.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 01

11729/10

(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 2010/080478 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/535 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/068400

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/139,479 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, Victoria, 3050 (AU). **ABBOTT LABORATORIES** [US/US]; 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 (US).

(72) Inventors; and

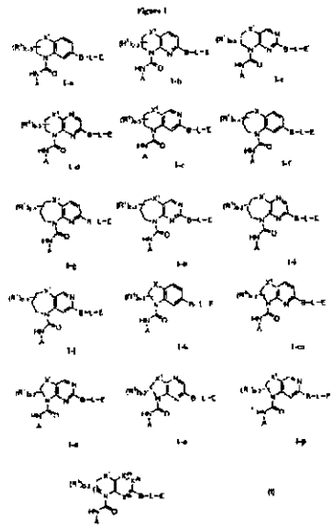
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BAELL, Jonathon, Bayldon** [AU/AU]; 4 Research Avenue, La Trobe R & D Park, Bundoora, 3086 (AU). **BUI, Chinh, Thien** [AU/AU]; 4 Jocelyn Avenue, Balwyn North, VIC 3104 (AU). **COLMAN, Peter** [AU/AU]; 74 Hotham Street, East Melbourne, 3002 (AU). **DUDLEY, 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). **RYE, Carl, Steven** [CA/GB]; 2 Somerford Place, Beaconsfield, Buckinghamshire HP9 1AZ (GB). **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). **PETROS, Andrew, M.** [US/US]; 940 Ambria Drive, Mundelein, IL 60060 (US). **SOUERS, Andrew, J.** [US/US]; 901 Hinman Avenue, Apt. 3A, Evanston, IL 60202 (US).

(74) Agents: **ANTLER, Adriane, M.** 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,

[Continued on next page]

(54) Title: COMPOUNDS AND METHODS OF USE



(57) Abstract: In one aspect, the present invention provides for a compound of Formula (I) in which, the variables X^1, X^{2a}, X^{2b}, X^{2c}, R^1, B, L, E, A and the subscript n are as defined 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 2010/080478 A1

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 2010/080478 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/535 (2006.01)

(21) Numero de Solicitud Internacional:
PCT/US2009/068400

(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:
61/139,479 19 de diciembre de 2008 (19.12.2008) EU

(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).

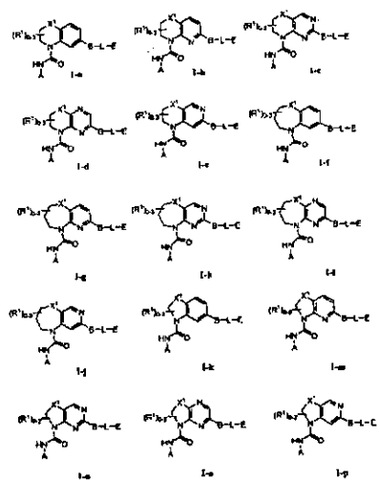
(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes *(solo para los Estados Unidos)*: **BAELL, Jonathan, 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). **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). **RYE, Carl, Steven** [CA/GB]; 2 Somerford Place, Beaconsfield, Buckinghamshire HP9 1AZ (GB). **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). **PETROS, Andrew, M.** [US/US]; 940 Ambria Drive, Mundelein, IL 60060 (US). **SOUERS, Andrew, J.** [US/US]; 901 Hinman Avenue, Apt. 3A, Evanston, IL 60202 (US). **CZABOTAR, Peter** [AU/AU]; 13/45 Leveson Street North, Melbourne, VIC 3051 (AU).

(74) Agente: **ANTLER, Adriane, M.** 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,

(54) Título: COMPUESTOS Y MÉTODO DE USO



(57) **Resumen:** En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de Fórmula (I) en el cual las variables X^1, X^{2a}, X^{2b}, X^{2c}, R^1, B, L, E, A y el subíndice n son tal como se define en este texto. En otro aspecto, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula (I) así como métodos para el uso de los compuestos de Fórmula (I) para el tratamiento de enfermedades y condiciones (por ejemplo, cáncer, trombocitemia, etc.) caracterizadas por la expresión o por la sobre–expresión de proteínas anti–apoptóticas Bcl–2, por ejemplo, de las proteínas anti–apoptóticas Bcl–x_L.

WO 2010/080478 A1

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 Y MÉTODO DE USO

Referencia a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reclama el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos de Norteamérica número 61/139.479, presentada el 19 de diciembre de 2008, los contenidos de la cual se incorporan íntegramente en este documento mediante referencia.

Antecedentes de la invención

Hoy en día se reconoce que la apoptosis es un proceso biológico esencial para la hemostasis de los tejidos para todas las especies vivas. En particular en los mamíferos, se ha demostrado que esto regula el desarrollo temprano del embrión. Más tarde en la vida, la muerte celular es el mecanismo de omisión mediante el cual son eliminadas las células potencialmente peligrosas (por ejemplo, células que portan defectos cancerosos). Se han descubierto diversas rutas de apoptosis, y una de las más importantes involucra la familia Bcl–2 de proteínas, las cuales son reguladores clave en la ruta mitocondrial de la apoptosis (también conocida como "intrínseca"). Ver, Danial, N.N. y Korsmeyer, SJ. *Cell* (2004) 116, 205–219. Los dominios estructurales de homología BH1, BH2, BH3 y BH4 son característicos de esta familia de proteínas. La familia Bcl–2 de proteínas puede además ser clasificada en tres sub–familias, en función de cuantos de los dominios de homología están contenidos en cada una de las proteínas y en función de su actividad biológica (*i.e.*, si es una función pro– o anti– apoptótica).

El primer sub–grupo contiene las proteínas que tienen todos los cuatro dominios *i.e.*, BH1, BH2, BH3 y BH4. Su efecto general es anti–apoptótico, esto es, evitar que la célula inicie el proceso de muerte celular. Las proteínas tales como, por ejemplo, Bcl–2, Bcl–w, Bcl–x_L, MCl–1 y Bf1–1/Al son miembros de este primer

sub–grupo. Las proteínas que pertenecen al segundo sub–grupo contienen tres los dominios de homología BH1, BH2 y BH3, y tienen un efecto pro–apoptótico. Las dos principales representantes de este segundo sub–grupo son Bax y Bak. Finalmente, el tercer sub–grupo está compuesto de proteínas que contienen sólo el dominio BH3 y los miembros de este sub–grupo son frecuentemente referidos como "proteínas sólo–BH3". Su efecto biológico en la célula es pro–apoptótico. Bim, Bid, Bad, Bik, Noxa, Hrk, Bmf, y Puma son ejemplos de esta tercera sub–familia de proteínas. El mecanismo exacto mediante el cual la familia Bcl–2 de proteínas regula la muerte celular no es aún comprendido completamente, y la compresión de este mecanismo es un área activa de investigación en la comunidad científica. En una hipótesis de regulación de la muerte celular por la familia Bcl–2 de proteínas, las proteínas sólo–BH3 están categorizadas además ya sea como "activadores" (por ejemplo, Bim y Bid) o "sensibilizador" (por ejemplo, las proteínas Bad, Bik, Noxa, Hrk, Bmf, y Puma), dependiendo de su función reguladora.

La clave del la hemostasis de los tejidos es conseguir un balance delicado en la interacción entre los tres grupos de proteínas en las células. Estudios recientes han tratado de dilucidar el mecanismo mediante el cual interactúan los sub–grupos pro–apoptótico y anti–apoptótico de las proteínas de la familia Bcl–2 para permitir a la célula sufrir la muerte celular programada. Después de recibir señales intra– o extra–celulares en las células, tiene lugar la activación post–translación o transcripción de las proteínas sólo–BH3. Las proteínas sólo–BH3 son principalmente inductores de una cascada apoptótica que incluye como una de las etapas, la activación de proteínas pro–apoptóticas Bax y Bak en la membrana mitocondrial en las células. Luego de la activación de Bax y/o Bak que está ya sea ya anclada a la membrana mitocondrial o que migra hacia esa membrana, Bax y/o Bak oligomeriza para producir la permeabilización de la membrana externa de la mitocondria (MOMP), la liberación del citocromo C, y la activación aguas abajo de cascadas efectoras, para finalmente producir la apoptosis celular. Algunos

investigadores plantean la hipótesis de que ciertas proteínas sólo–BH3 (por ejemplo, Puma, Bim, Bid) son "activadores" ya que estas proteínas involucran directamente proteínas pro–apoptóticas Bax y Bak para iniciar el MOMP, mientras que otras proteínas sólo–BH3 (por ejemplo, Bad, Bik y Noxa) son "sensibilizadores" e inducen indirectamente la oligomerización de Bax y Bak mediante su unión a proteínas anti–apoptóticas (por ejemplo, Bcl–2, Bcl–x_L, Bcl–w, Mcl–1) y desplazan y "liberan" las proteínas sólo–BH3 activadoras, que a continuación se unen a, e inician las proteínas pro–apoptóticas (por ejemplo, Bax, Bak) para inducir la muerte celular. Otros investigadores sugieren que las proteínas anti–apoptóticas involucran y secuestran Bax y Bak directamente y que todas las proteínas sólo–BH3 regulan esta interacción mediante su unión a proteínas anti–apoptóticas (por ejemplo, Bcl–2, Bcl–x_L, Bcl–w, Mcl–1) lo que produce la liberación de Bax y Bak. Ver, Adams, J.M. y Cory S. *Oncogene* (2007) 26, 1324–1337; Willis, S.N. *et al. Science* (2007) 315, 856–859. Si bien las interacciones exactas mediante las cuales las proteínas anti– y pro–apoptóticas de la familia Bcl–2 regulan la apoptosis sigue en debate, hay una gran cantidad de material como evidencia científica que muestra que los compuestos que inhiben la unión de las proteínas sólo–BH3 a la familia anti–apoptótica de proteínas Bcl–2 promueve la apoptosis en las células.

Las rutas apoptóticas desreguladas han sido implicadas en la patología de diversas enfermedades importantes tales como condiciones neurodegenerativas (apoptosis sobre–regulada), tales como por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer; y enfermedades proliferativas (apoptosis sub–regulada) tales como por ejemplo, cáncer, enfermedades autoinmunes y condiciones pro–trombóticas.

En un aspecto, la implicación de apoptosis sub–regulada (y más particularmente la familia Bcl–2 de proteínas) como involucrada en el establecimiento de malignidades cancerosas ha revelado una forma nueva de atacar esta enfermedad

aún elusiva. LA investigación ha demostrado que por ejemplo, las proteínas anti–apoptóticas Bcl–2 y Bcl–x_L, están sobre–expresadas en muchos tipos celulares de cáncer. Ver, 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, $610_{1-6}110$. El efecto de esta desregulación es la supervivencia de células alteradas que de otra manera, en condiciones normales, habrían sufrido apoptosis. Se cree que la repetición de estos defectos asociados con la proliferación no regulada es un punto de inicio para la evolución de cáncer. De manera adicional, la investigación ha demostrado que las proteínas sólo–BH3 pueden actuar como supresores cuqndo son expresados en animales enfermos.

Estos hallazgos, así como diversos otros han hecho posible la aparición de nuevas estrategias en el descubrimiento de fármacos para atacar cáncer: Si una pequeña molécula que puede imitar el efecto de las proteínas sólo–BH3 fuese capaz de ingresar a la célula y vencer la sobre–expresión de la proteína anti–apoptótica, entonces podría ser posible re–establecer el proceso apoptótico. Esta estrategia puede tener la ventaja de que puede aliviar el problema de la resistencia a los fármacos, el que usualmente es una consecuencia de una desregulación apoptótica (sobrevivencia anormal).

Los investigadores también han demostrado que las plaquetas también contienen la maquinaria apoptótica necesaria {por ejemplo, Bax, Bak, BCl–x_L, Bcl–2, citocromo C, caspasa–9, caspasa–3 y APAF–I) para llevar a cabo la muerte celular a través de la ruta apoptótica intrínseca. A pesar de la producción de plaquetas es un proceso fisiológico normal, diversas enfermedades son causadas o exacerbadas por el exceso de, o por la activación no deseada de las plaquetas. Lo anterior sugiere que agentes terapéuticos capaces de inhibir las proteínas anti–apoptóticas en las plaquetas y de reducir el número de plaquetas en los mamíferos puede ser útil en el tratamiento de condiciones pro–trombóticas y de

enfermedades que están caracterizadas por un exceso de, o por una activación no deseada de las plaquetas.

Los laboratorios Abbott (Abbott Laboratories Inc.) han desarrollado una clase de pequeñas moléculas que mimetizan las proteínas sólo–BH3, *i.e.*, ABT–737 y ABT–263, que se unen fuertemente a un subconjunto de proteínas anti–apoptóticas Bcl–2 incluyendo Bcl–2, Bcl–w y Bcl–x_L, pero sólo débilmente a Mcl–1 y Al, y presentan citotoxicidad basada en mecanismos. Estos compuestos han sido probados en estudios animales y demuestran actividad citotóxica en ciertos modelos de xeno–injerto como agentes únicos, así como también mejoran los efectos de diversos agentes quimioterapéuticos en otros modelos de xeno–injerto cuando se los emplea en combinación. Ver 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 le utilidad potencial de los inhibidores de la familia de proteínas anti–apoptóticas Bcl–2 para el tratamiento de enfermedades que involucran una ruta de apoptosis desregulada.

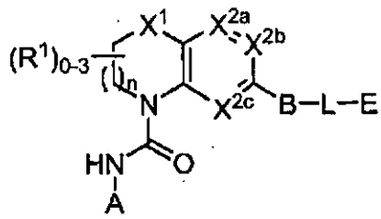
Los niveles naturales de expresión de las proteínas anti–apoptóticas de la familia Bcl–2 varían en los diferentes tipos celulares. Por ejemplo, en las plaquetas jóvenes, la proteína Bcl–x_L es altamente expresada y juega un papel importante en la regulación de la de muerte celular (duración de la célula) de las plaquetas. Además, en ciertos tipos de células ce cáncer, la sobrevicencia de la célula es atribuida a la desregulación de la ruta apoptótica, causada por la sobre–expresión de uno o más miembros anti–apoptóticos de la familia de proteínas Bcl–2. Teniendo a la vista el rol importante de la familia de proteínas Bcl–2 en la regulación de la apoptosis tanto en células cancerosas como normales (*i.e.*, no cancerosas), y la reconocida variabilidad entre los tipos celulares en la expresión de las proteínas de la familia Bcl–2, es ventajoso contar con una pequeña molécula inhibidora que de manera selectiva se dirija y se una preferentemente a un tipo o a un sub–tipo de proteínas anti–apoptóticas Bcl–2, por ejemplo, a un

miembro anti–apoptótico de la familia Bcl–2 que esté sobre–expresado en un cierto tipo de cáncer. Un tal compuesto selectivo también puede conferir ciertas ventajas en el ambiente clínico mediante la provisión de entre otros, por ejemplo, la flexibilidad para seleccionar un régimen de dosificación, un efecto tóxico reducido según objetivo en células normales (por ejemplo, se ha observado linfopenia en ratones deficientes en Bcl–2). Ver, Nakayama, K. *et al. PNAS* (1994) 91, 3700–3704.

Teniendo en cuenta lo anterior, existe una necesidad en la técnica de pequeñas moléculas terapéuticas que puedan inhibir de manera selectiva la actividad de un tipo o de un sub–conjunto de proteínas anti–apoptóticas Bcl–2, por ejemplo, de una proteína anti–apoptótica Bcl–x_L. La presente invención cumple con al menos esta necesidades.

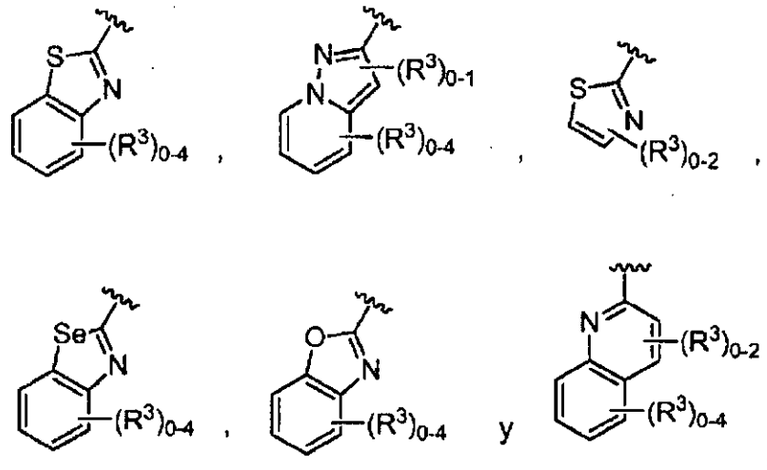
Resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de Fórmula I



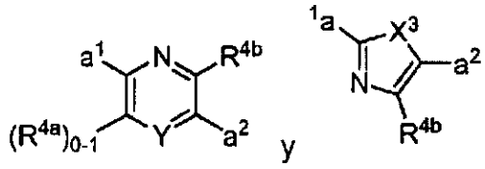
o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la cual R^1 es, de manera independiente, un miembro seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{1-6} heteroalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo y halógeno. En la Fórmula I, el subíndice n es un entero de 0 a 2, en el cual cuando n es 0 entonces X^1 es $–CH_2–$, $–C(H)(R^a)–$ o $–C(R^a)_2$. X^1 es un miembro seleccionado desde el grupo que consiste en $–CH_2–$,$–C(H)(R^a)–$, $–C(R^a)_2$, –O–, –N(H)–, $–N(R^a)–$, $–N(C(O)\ R^a)–$, $–N(C(O)O\ R^a)–$, $–N(S(O)_2R^a)–$, $–N(S(O)R^a)–$, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, en donde R^a es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-6} cicloalquilo y

halógeno. X^{2a}, X^{2b} y X^{2c} son cada uno seleccionado de manera independiente desde el grupo que consiste en C(H), $C(R^2)$ y N, en donde al menos uno de X^{2a} y X^{2b} es C(H) o $C(R^2)$; y en donde R^2 es, de manera independiente, seleccionado desde el 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 $-NO_2$. Para el substituyente R^2, R^b y R^c son cada uno seleccionado de manera independiente desde el grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} haloalquilo, u opcionalmente R^b y R^c, en conjunto con el átomo al cual están unidos, están combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S como vértices del anillo; y R^d es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo y C_{1-6} haloalquilo. En la fórmula I A es un miembro seleccionado desde el grupo que consiste en :

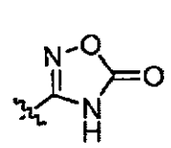
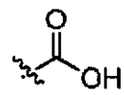
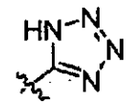
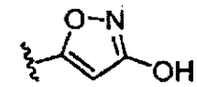
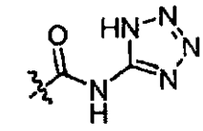
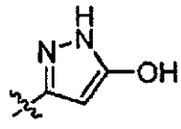
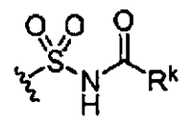
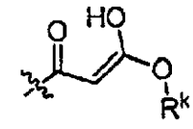
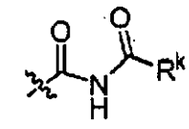
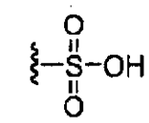
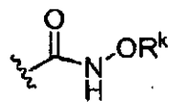
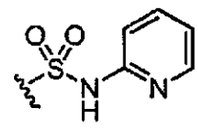
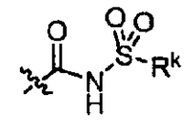


en donde R^3 es, de manera independiente, seleccionado desde el grupo que consiste en $-NR^eR^f$, $-OR^e$, –CN, $-NO_2$, halógeno, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eS(O)2R^g$, $-NR^6S(O)\ R^g$, $-S(O)2R^g$, $S(O)R^g$ y $-R^g$. Para el grupo R^3, R^e y R^f son, en cada caso, cada uno seleccionado de manera independiente desde el grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} haloalquilo y $-(CH_2)_{1-4}$ fenilo, o R^e y R^f, o R^e y R^g en conjunto con el átomo al cual están unidos, están opcionalmente combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos

seleccionados de entre N, O y S como vértices del anillo; y R^g es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo y C_{1-4} haloalquilo. B es un miembro seleccionado desde el grupo que consiste en :



en donde Y es N, C(H) o $C(R^{4a})$; X^3 es –N(H), $-N(C_{1-3}$ alquil), O o S; R^{4a}, si está presente, es, de manera independiente, seleccionado de entre C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, halógeno y –CN. R^{4b}, en cada caso, es, de manera independiente, seleccionado desde el 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 son, en cada caso, cada uno seleccionado de manera independiente desde el grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-6} haloalquilo, fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$ –fenilo, o R^h y R^i, o R^h y R, en conjunto con el átomo al cual están unidos están opcionalmente combinados para formar un anillo heterociclico de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S como vértices del anillo. R^j es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$ fenilo; o en la alternativa, R^4 es seleccionado desde el grupo que consiste en













y

:

en donde R^k es seleccionado de entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo y C_{1-6} haloalquilo. En la fórmula I, L está ausente o es un miembro seleccionado desde el grupo que consiste en C_{6-10} arilen–C_{1-6} heteroalquileno, C_{5-9} heteroarilen–C_{1-6} heteroalquileno, C_{1-6} heteroalquileno, C_{1-6} alquileno, C_{1-6} haloalquileno, C_{2-6} alquenileno, C_{2-6} alquinileno, –NH–, –S– y –O–, en donde las fracciones alquileno, alquenileno, alquinileno o heteroalquileno del grupo L están substituidas con 0 a 4 substituyentes R^{5a} seleccionado desde el grupo que consiste en halógeno, $-R^m$ y =O, y las fracciones aromáticas del grupo L están substituidas con 0 a 4 R^{5b} substituyentes seleccionados desde el grupo que consiste en halógeno, $-OR^n$, $-NR^nR^o$, $-R^n$, $-NO_2$, y CN; en donde R^m es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} heteroalquilo y C_{1-6} haloalquilo. De manera opcional, cualesquiera dos substituyentes R^{5a} unidos al mismo átomo o a átomos diferentes de L pueden estar combinados para formar un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S como vértices del anillo; y en donde R^n y R^o, en cada caso, es seleccionado desde el grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo y C_{1-6} haloalquilo, y en donde de manera opcional R^n y R^o, en conjunto con los átomos a los cuales cada uno está unido, están combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que

comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S como vértices del anillo. En la fórmula I, E es hidrógeno o halógeno; o en la alternativa E es seleccionado desde el grupo que consiste en fenilo, C_{5-6} heteroarilo, C_{3-7} heterocicloalquilo y C_{3-7} cicloalquilo, y de manera opcional, fusionado a E hay 1 ó 2 anillos seleccionados de manera independiente desde el 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 a E está, de manera independiente, substituido con 0 a 5 substituyentes R^6 seleccionados desde el 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, $-CN$, $-Z^1-NR^pR^q$, $-Z^1SR^p$, $-Z^1-OR^p$, $-Z^1C(O)OR^p$, $-Z^1-C(O)NR^pR^q$, $-Z^1C(O)R^p$, $-Z^1-NR^pC(O)R^q$, $-Z^1OC(O)R^r$, $-Z^1-NR^pC(O)NR^pR^q$, $-Z^1-OC(O)NR^pR^q$, $-Z^1NR^pC(O)OR^r$, $-Z^1-C(=NOR^p)NR^pR^q$, $-Z^1-NR^pC(=N-CN)NR^pR^q$, $-Z^1-NR^pS(O)_2NR^pR^q$, $-Z^1S(O)_2R^r$, $-Z^1-S(O)_2NR^pR^q$, $-Z^1NO_2$, $-Z^1N_3$, $-Z^1-R^s$ y $-Z^1-CN$. En la fórmula I, Z^1 es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} alquileno, C_{2-6} alquenileno, C_{2-6} alquinileno, C_{1-6} heteroalquileno, C_{3-7} cicloalquileno y C_{3-7} heterocicloalquileno; R^p y R^q son cada uno seleccionados de manera independiente de entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} heterocicloalquilo, fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$–fenilo; R^r es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} heterocicloalquilo, fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$–fenilo. De manera opcional, en cada substituyente R^6, R^p y R^q o R^p y R^r, en conjunto con el átomo al cual están unidos, están opcionalmente combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros el que de manera opcional comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S como vértices del anillo. R^s es seleccionado desde el grupo que consiste en fenilo, C_{5-6} heteroarilo, C_{3-7} heterocicloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, y de manera opcional, fusionado a R^s hay 1 ó 2 anillos, cada uno

seleccionado de manera independiente desde el 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 a R^s está cada uno substituido de manera independiente con O a 5 R^7 substituyentes seleccionados desde el grupo que consiste en halógeno, $-NR^tR^u$, $-SR^t$, $-OR^t$, $-C(O)OR^t$, $-C(O)NR^tR^v$, $-C(O)R^v$, $-NR^tC(O)R^v$, $-OC(O)R^v$, $-NR^tC(O)NR^tR^u$, $-OC(O)NR^tR^r$, $-NR^tC(O)OR^t$ $-C(=NOR^t)NR^tR^u$, $-NR^tC=N-CN)NR^tR^u$, $-NR^tS(O)_2NR^tR^u$, $-S(O)2R^v$, $-S(O)2NR^tR^u$, $-R^v$, $-NO_2$, $-N_3$, =O, $-CN$, $-Z^2-$ NR^tR^u, $-Z^2SR^t$, $-Z^2OR^t$, $-Z^2C(O)OR^t$, $-Z^2C(O)NR^tR^u$, $-Z^2-C(O)R^v$, $-Z^2NR^tC(O)R^u$, $-Z^2-OC(O)R^v$, $-Z^2NR^tC(O)NR^tR^u$, $-Z^2OC(O)NR^tR^u$, $-Z^2-NR^tC(O)OR^v$, $-Z^2-C(=NOR^t)NR^tR^u$, $-Z^2-NR^tC(=N-CN)NR^tR^u$, $-Z^2NR^tS(O)_2NR^tR^u$, $-Z^2-S(O)_2R^v$, $-Z^2-S(O)_2NR^tR^u$, $-Z^2-NO_2$, $-Z^2-N_3$ y $-Z^2-CN$. Z^2 es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} alquileno, C_{2-6} alquenileno, C_{2-6} alquinileno, C_{1-6} heteroalquileno, R^t y R^u son cada uno seleccionados de manera independiente de entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo y $-(CH_2)_{1-4}$–fenilo, C_{3-7} cicloalquilo y C_{3-7} heterocicloalquilo; R^v es seleccionado de entre C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} heterocicloalquilo y $-(CH_2)_{1-4}$–fenilo. En cada substituyente R^7, R^t y R^u o R^t y R^v, en conjunto con el átomo al cual están unidos, de manera opcional están combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionado de entre N, O y S como vértices del anillo.

En otro aspecto, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula I así como métodos para el uso de los compuestos de Fórmula I para el tratamiento de enfermedades y condiciones (por ejemplo, cáncer, trombocitemia, etc) caracterizadas por la expresión o por la sobre–expresión de proteínas anti–apoptóticas Bcl–2, por ejemplo, de las proteínas anti–apoptóticas Bcl–x_L.

Descripción de las figuras

La Figura 1 presenta ciertas sub–fórmulas de los compuestos de la invención, *i.e.*, las sub–fórmulas I–a, I–b, I–c, I–d, I–e, I–f, I–g, I–h, I–i, I–k, I–m, I–n, I–o y I–p.

Las Figuras 2A, Fig. 2B, Fig. 2C, Fig. 2D, Fig. 2E y Fig. 2F presentan ciertas presentaciones de los grupos E de los compuestos de Fórmula I.

Descripción detallada de la invención

I. Definiciones

Tal como se emplea en este texto, el término "alquilo", por sí solo o como parte de otro substituyente, significa, salvo que se establezca de otra manera, un radical hidrocarbúrico de cadena recta o ramificada, que tiene el número de átomos de carbono indicado (*i.e.*, C_{1-6} significa uno a ocho átomos de carbono). 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. El término "alquenilo" se refiere a un radical alquilo no saturado que tiene uno o más enlaces dobles y está destinado a incluir las variantes mono– y poli–halogenadas. De manera similar, el término "alquinilo" se refiere a un radical alquilo no saturado que tiene uno o más enlaces triples, y está destinado a incluir las variantes mono– y poli–halogenadas. Los ejemplos de tales grupos alquilo no saturados incluyen vinilo, 2–propenilo, crotilo, 2–isopentenilo, 2–(butadienil), 2,4–pentadienilo, 3–(1,4–pentadienil), etinilo, 1– y 3–propinilo, 3– butinilo, y los homólogos e isómeros superiores. Los términos "cicloalquilo", "carbocíclico", y "carbociclo", son empleados de manera intercambiable, y cuando son empleados por sí solos o como parte de otro substituyente se refieren a anillos hidrocarbúricos que tienen el número indicado de átomos en el anillo (por ejemplo, C_{3-6} cicloalquilo) y que están completamente saturados o que tienen uno o más enlaces dobles entre los vértices del anillo. Tal como se emplea en este texto, "cicloalquilo", "carbocíclico", o "carbociclo" también están destinados a referirse a anillos de hidrocarburos bicíclicos, poli–cíclicos y espirocíclicos tales como por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptano, pinano, biciclo[2.2.2]octano, adamantano, norboreno, espirocíclico C_{5-12} alcano, etc. Un anillo "cicloalquilo" "carbocíclico" o "carbociclo" puede estar unido al resto de una molécula a través de un átomo de carbono del anillo, o si se indica como tal, en la alternativa, un anillo "cicloalquilo", "carbocíclico", o "carbociclo" puede estar fusionado al resto de la molécula. Los

ejemplos no limitantes de un anillo "cicloalquilo", "carbocíclico", o "carbociclo" que está fusionado a, por ejemplo, un anillo benceno incluyen, 1,2,3,4–tetrahidronaphthalene, 2,3–dihidro–1H–indeno, (Z)–6,9–dihidro–5H–benzo[7]anuleno, y similares.

El término "heteroalquilo" por sí solo o en combinación con otro término significa, salvo que se establezca de otra manera, un radical hidrocarburo estable de cadena recta o ramificada, que consiste en el número indicado de átomos de carbono, y de uno a tres heteroátomos seleccionados desde el grupo que consiste en O, N, Si y S, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden de manera opcional estar oxidados y en donde el heteroátomo de nitrógeno puede opcionalmente estar cuaternizado. El o los heteroátomos O, N y S pueden estar ubicados cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo Si puede estar ubicado en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluyendo la posición en la cual 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 las variantes mono– y poli–halogenadas, o combinaciones de las mismas. Los ejemplos de "heteroalquilo" incluyen $–CH_2–CH_2–O–CH_3$, $–CH_2–CH_2–O–CF3$, $–CH_2–CH_2–NH–CH_3$, $–CH_2–CH_2–N(CH_3)–CH_3$, $–CH_2–S–CH_2–CH_3$, $–S(O)–CH_3$, $–CH_2–CH_2–S(O)_2–CH_3$, $–CH=CH–O–CH_3$, $–Si(CH_3)_3$, $–CH_2–CH=N–OCH_3$, y $–CH=CH=N(CH_3)–CH_3$. También, para el "heteroalquilo" hasta dos heteroátomos pueden ubicarse de manera consecutiva, tal como por ejemplo, $–CH_2–NH–OCH_3$ y $–CH_2–O–Si(CH_3)_3$.

Los términos "heterocicloalquilo", "heterocíclico", y "heterociclo" se usan de manera intercambiable, y cuando son empleados por sí solos o como parte de otro substituyente se refieren a un grupo cicloalquilo que contiene de uno a cinco heteroátomos seleccionado de entre N, O, y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están de manera opcional oxidados, y el o los átomos de nitrógeno están de manera opcional cuaternizados. Las personas experimentadas en la técnica

comprenderán a este respecto que en un "heterocicloalquilo", "heterocíclico", y "heterociclo" con el número indicado de átomos de carbono (por ejemplo, "C_{3-7} heterocicloalquilo"), al menos uno, y posiblemente hasta cinco, si es que esto es practicable, de los átomos de carbono son reemplazados con un heteroátomo. Por ejemplo, "C_3 heterocicloalquilo" incluye, entre otras posibilidades, oxiranilo, que contiene dos átomos de carbono más un átomo de oxígeno como miembros del anillo. Salvo que se indique de otra manera, un anillo "heterocicloalquilo", "heterocíclico", y "heterociclo" puede ser monocíclico, bicíclico, espirocíclico o un sistema policíclico. Los ejemplos no limitantes de grupos "heterocicloalquilo", "heterocíclico", y "heterociclo" incluyen pirrolidina, piperidina, imidazolidina, pirazolidina, butirolactamo, valerolactamo, imidazolidinona, hidantoina, dioxolano, fthalimida, piperidina, pirimidin–2,4(1 H,3H)–diona, pirimidin–4–ona, pirimidin–2–ona, 1,4–dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina–S–óxido, tiomorfolina–S,S–óxido, piperazina, pirano, piridona, 3–pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrofurano, tetrhidrotiofeno, quinuclidina, tropano y similares. Un grupo "heterocicloalquilo", "heterocíclico", o "heterociclo" puede estar unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono del anillo, de un heteroátomo, o de manera alternativa, si se indica de esta manera, un grupo "heterocicloalquilo", "heterocíclico", o "heterociclo" puede estar fusionado al resto de una molécula. Los ejemplos no limitantes de un anillo "heterocicloalquilo", "heterocíclico", o "heterociclo" que está fusionado a, por ejemplo, un anillo benceno incluyen, isocromano, 2,3–dihidrobenzofurano, (Z)–4,5–dihidro–1H–benzo[b]azepina, y similares. Salvo que se indique de otra manera, los anillos "heterocicloalquilo", "heterocíclico", y "heterociclo" incluyen las variantes mono– y poli–halogenadas de los mismos.

El término "alquileno" por sí solo o como parte de otro substituyente significa un radical divalente derivado de un alcano o de un haloalcano tal como se ejemplifica con $–CH_2CH_2CH_2CH_2–$ y $–CF_2CF_2–$. Típicamente, un grupo alquilo (o un alquileno) tendría de 1 a 24 átomos de carbono, prefiriéndose en la presente invención aquellos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono. "Alquenileno" y

"alquinileno" se refieren a formas no saturadas de "alquileno" que tienen enlaces dobles o triples, respectivamente, incluyendo las variantes mono y poli halogenadas.

El término "heteroalquileno" por sí solo o como parte de otro substituyente significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, tal como se ejemplifica mediante –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–OC–, –CF_2–O–. Para los grupos heteroalquileno, un heteroátomo también puede ocupar cualquiera o ambos de los extremos de la cadena (por ejemplo, alquilenooxilo, alquilenodioxilo, alquilenoamino, alquilenodiamino, y similares). Tal como se emplea en este texto, el término "heteroalquileno" también se refiere a las variantes mono– y poli–halogenadas.

Los términos "alcoxilo", "alquilamino" y "alquiltio" (o tioalcoxilo) son empleados en su sentido convencional, y se refieren a aquellos grupos alquilo unidos al resto de la molécula vía un átomo de oxígeno, un grupo amino, o un átomo de azufre, respectivamente. De manera adicional, para los grupos dialquilamino, las fracciones alquilo pueden ser las mismas o pueden ser diferentes y también pueden estar combinadas para formar un anillo de 3 a 7 miembros con el átomo de nitrógeno al cual cada uno está unido. De acuerdo con lo anterior, un grupo representado como $–NR^iR^{ii}$ está destinado a incluir piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, acetidinilo y similares.

Los términos "halo" o "halógeno", por sí solos o como parte de otro substituyente, significa, salvo que se indique de otra manera, un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo. De manera adicional, los términos tales como "haloalquilo", están destinados a incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "C_{1-4} haloalquilo" está destinado a incluir trifluorometilo, 2,2,2–trifluoroetilo, 4–clorobutilo, 3–bromopropilo, y similares.

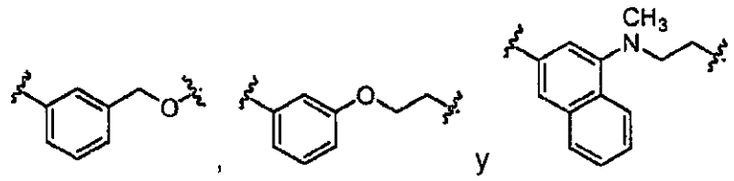
El término "arilo" significa, salvo que se establezca de otra manera, un grupo hidrocarbúrico poli–insaturado, típicamente aromático, que puede ser un único anillo, o múltiples anillos (hasta tres anillos) que están fusionados entre sí. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen desde uno hasta cinco heteroátomos seleccionado de entre N, O, y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están de manera opcional oxidados, y el o 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 limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y bifenilo, mientras que los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimindinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalaziniilo, benzotriazinilo, purinilo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizinilo, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinilo, benzothiaxolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo, tienilo y similares. Los substituyentes opcionales para cada uno de los sistemas anulares arilo y heteroarilo indicados anteriormente pueden ser seleccionados de entre, pero no están limitados a, el grupo de substituyentes aceptables descritos en este texto más adelante.

Tal como se emplea en este texto, el término "arileno" se refiere de manera genérica a cualquier arilo que es un radical divalente. Para un ejemplo más específico, "fenileno" se refiere a un radical anular fenilo divalente. Los términos "1,2–amileno", "1,3–arileno" o " 1,4–arileno" se refieren a los isómeros geométricos de un amileno en particular, en el cual dos grupos unidos a un arilo tal como se ilustra en una fórmula están situados en una relación geométrica orto, meta o para en torno del arilo, respectivamente.

Tal como se emplea en este texto, el término "heteroarileno" se refiere de manera genérica a cualquier heteroarilo que es un radical divalente. Para un ejemplo más específico, "piridileno" se refiere a un radical anular piridilo divalente.

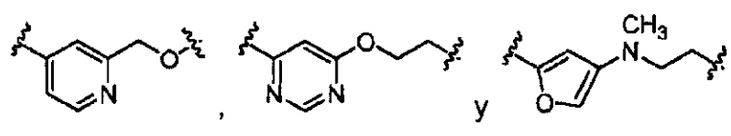
Las personas experimentadas en la técnica comprenderán, respecto de los términos "heteroarilo" y "heteroarileno" que tienen el número indicado de átomos de carbono (por ejemplo, "C_{5-6} heteroarilo" o "C_{5-9} heteroarileno"), que al menos uno, y cuando sea posible, hasta cinco de los átomos de carbono indicados, han sido reemplazados con un heteroátomo. Un C_5 heteroarilo, por ejemplo, puede ser pirrolilo, o, como otro ejemplo, ser tiazolilo, entre otras posibilidades.

Tal como se emplea en este texto, el término de combinación de "arilen–heteroalquileno" se refiere de manera genérica a un radical divalente compuesto de un grupo arilo y heteroalquilo que están unidos de manera covalente entre ellos, y en donde el grupo arilo y alquilo cada uno comprende un centro radical adicional al cual se puede unir otro grupo. Los ejemplos de arilen–heteroalquileno incluyen , pero no están limitados a:



, y

De manera similar, el término "heteroarilen–heteroalquileno" se refiere a un radical divalente compuesto de un grupo heteroarilo y de un grupo heteroalquilo que están unidos de manera covalente entre sí, y en donde el grupo heteroarilo y el grupo heteroalquilo cada uno comprende un centro radical adicional al cual está unido otro grupo. Los ejemplos de heteroarilen–heteroalquileno, pero no están limitados a



, y

Los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "ariol" y "heteroarilo"), en algunas presentaciones, incluirán tanto formas substituidas como no substituidas del radical indicado. Los substituyentes preferidos para cada tipo de radical se proveen más adelante.

Los substituyentes para los radicales alquilo (tomando en cuenta aquellos grupos frecuentemente referidos como alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo) pueden ser una variedad de grupos, incluyendo, pero son estar limitados a, –halógeno, –OR', –NR'R", –SR, –SiR'R"R"', –OC(O)R, –C(O)R', –CO_2R, –CONRR", –OC(O)NRR", –NR"C(O)R', –NR"'C(O)NR'R", –NR"$C(O)_2$R', –NHC(NH_2)=NH, –NRC(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', –$S(O)_2$NRR", –NR$S(O)_2$R", –NR"'$S(O)_2$NR'R", –CN, =O, =S, =N–0H y –NO_2 en un número en el rango desde cero hasta (2m'+l), en donde m' es el número total de átomos de carbono en tal radical. R', R" y R" cada uno se refiere de manera independiente a los grupos incluyendo por ejemplo, hidrógeno, $C_{1–6}$ alquilo no substituido, heteroalquilo no substituido, arilo no substituido, arilo substituido con 1–3 halógenos, $C_{1–6}$ alquilo no substituido, grupos $C_{1–6}$ alcoxilo o $C_{1–6}$ tioalcoxilo, o grupos ari1–$C_{1–4}$ alquilo no substituido, heteroarilo no substituido, heteroarilo substituido, entre otros. Cuando R' y R" están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden estar combinados con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3–, 4–, 5–, 6–, ó 7–miembros. Por ejemplo, –NR'R" está destinado a incluir 1–pirrolidinilo y 4–morfolinilo. Otros substituyentes para los radicales alquilo, incluyen heteroalquilo, alquileno, incluyen por ejemplo, =O, =NR', =N–OR', =N–CN, =NH, en donde R incluye los substituyentes tal como se describe anteriormente.

De manera similar, los substituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son diversos y en general son seleccionados de entre el grupo que incluye, pero que

no está limitado a, –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', $–NR"C(O)_2R'$, –NR'C(O)NR"R"', $–NHC(NH_2)=NH$, $–NR'C(NH_2)=NH$, $–NHC(NH_2)=NR'$, $–S(O)R'$, $–S(O)_2R'$, $–S(O)_2NR'R"$, $–NR'S(O)_2R"$, $–N_3$, perfluoro–$C_{1–4}$ alcoxilo, y perfluoro–$C_{1–4}$ alquilo, en un número en el rango desde cero hasta el número total de valencias abiertas en el sistema anular aromático; y en donde R', R" y R"' pueden ser seleccionados de manera independiente de entre hidrógeno, $C_{1–6}$ alquilo, $C_{1–6}$ haloalquilo, $C_{3–6}$ cicloalquilo, $C_{2–6}$ alquenilo, $C_{2–6}$ alquinilo, arilo y heteroarilo no substituido, (arilo no substituido)–$C_{1–4}$ alquilo, y ariloxi–$C_{1–4}$ alquilo no substituido. Otros substituyentes adecuados incluyen cada uno de los substituyentes arilo anteriores unido a un átomo del anillo mediante un alquilen éter de 1–4 átomos de carbono.

Tal como se emplea en este texto, una línea ondulada, "~~~", que interseca un enlace simple, doble o triple en cualquier estructura química indicada en este texto, representa el punto de unión del enlace simple, doble o triple al resto de la molécula.

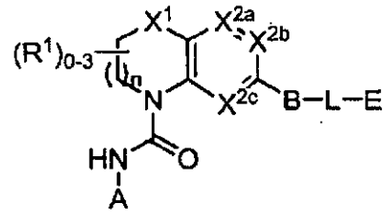
Tal como se emplea en este texto, un "compuesto de la invención" se refiere a un compuesto de Fórmula I o a cualquier presentación específica del mismo; o a cualquier estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito o sal o pro–fármaco farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I o a una presentación del mismo.

Para describir el número de veces que un substituyente (por ejemplo, R^{10}) puede estar unido a una estructura química presentada en esta solicitud, el substituyente (por ejemplo, R^{10}) está escrito entre paréntesis, y el número posible de veces está anotado como un índice. Por ejemplo, "$–(R^{10})_{0–4}$" significa que el grupo R^{10} puede estar ausente o puede estar presente hasta cuatro veces.

Tal como se emplea en este texto, el término "heteroátomo" está destinado a incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

II. Compuestos

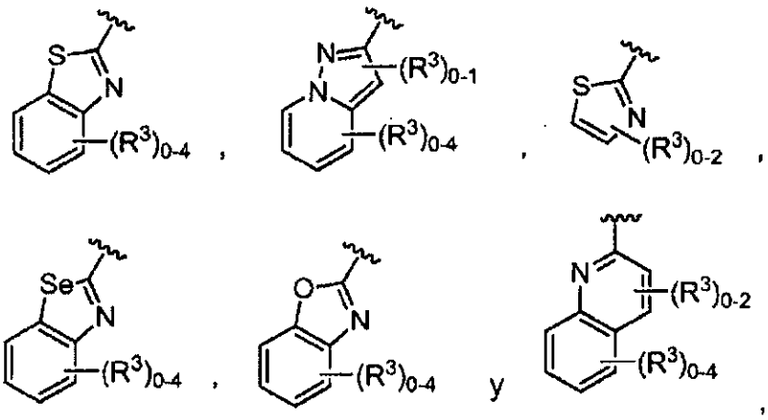
En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de Fórmula I



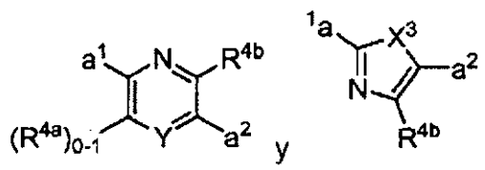
I;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es, de manera independiente, un miembro seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{1-6} heteroalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo y halógeno. En la fórmula I, el subíndice n es un entero desde 0 a 2, en el cual cuando n es 0 entonces X^1 es $-CH_2-$, $-C(H)(R^a)-$ o $-C(R^a)_2$. X^1 es un miembro seleccionado desde el grupo que consiste en $-CH_2-$,$-C(H)(R^a)-$, $-C(R^a)_2$, $-O-$, $-N(H)-$, $-N(R^a)-$, $-N(C(O)R^a)-$, $-N(C(O)OR^a)-$, $-N(S(O)_2R^a)-$, $-N(S(O)R^a)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, en donde R^a es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-6} cicloalquilo y halógeno. X^{2a}, X^{2b} y X^{2c} son cada uno seleccionado de manera independiente desde el grupo que consiste en C(H), $C(R^2)$ y N, en donde al menos uno de X^{2a} y X^{2b} es C(H) o $C(R^2)$; y en donde R^2 es, de manera independiente, seleccionado desde el 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 $-NO_2$. Para los substituyente R^2, R^b y R^c son cada uno seleccionado de manera independiente desde el grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} haloalquilo, u opcionalmente R^b y R^c, en conjunto con el átomo al cual están unidos, están combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S

como vértices del anillo; y R^d es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo y C_{1-6} haloalquilo. En la fórmula I A es un miembro seleccionado desde el grupo que consiste en :

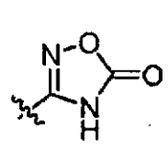
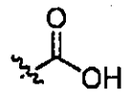
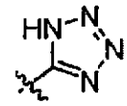
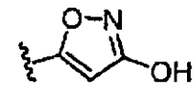
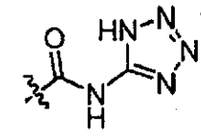
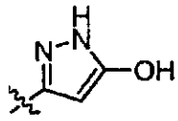
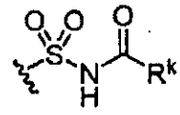
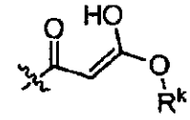
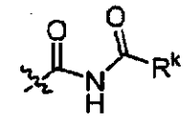
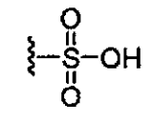
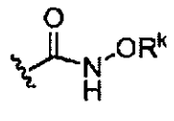
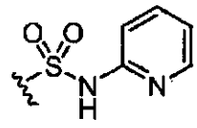
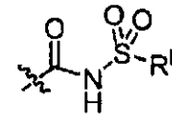


en donde R^3 es, de manera independiente, seleccionado desde el grupo que consiste en $-NR^eR^f$, $-OR^e$, $-CN$, $-NO_2$, halógeno, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^g$, $-NR^6S(O)\ R^g$, $-S(O)_2R^g$, $S(O)R^g$ y $-R^g$. Para el grupo R^3, R^e y R^f son, en cada caso, cada uno seleccionado de manera independiente desde el grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} haloalquilo y $-(CH_2)_{1-4}$ fenilo, o R^e y R^f, o R^e y R^g en conjunto con el átomo al cual están unidos, están opcionalmente combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S como vértices del anillo; y R^g es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo y C_{1-4} haloalquilo. B es un miembro seleccionado desde el grupo que consiste en :



en donde Y es N, C(H) o $C(R^{4a})$; X^3 es –N(H), $-N(C_{1-3}$ alquil), O o S; R^{4a}, si está presente, es, de manera independiente, seleccionado de entre C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, halógeno y –CN. R^{4b}, en cada caso, es, de manera independiente, seleccionado desde el grupo que consiste en –

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


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y


en donde R^k es seleccionado de entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo y C_{1-6} haloalquilo. En la fórmula I, L está ausente o es un miembro seleccionado desde el grupo que consiste en C_{6-10} arilen–C_{1-6} heteroalquileno, C_{5-9} heteroarilen–C_{1-6} heteroalquileno, C_{1-6} heteroalquileno, C_{1-6} alquileno, C_{1-6} haloalquileno, C_{2-6} alquenileno, C_{2-6} alquinileno, –NH–, –S– y –O–, en donde las fracciones alquileno, alquenileno, alquinileno o heteroalquileno del grupo L están substituidas con 0 a 4 substituyentes R^{5a} seleccionado desde el grupo que consiste en halógeno, $-R^m$ y =O, y las fracciones aromáticas del grupo L están

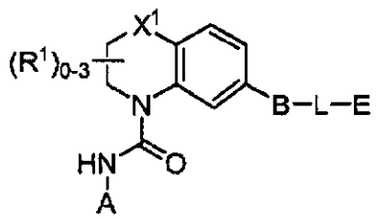
substituidas con 0 a 4 R^{5b} substituyentes seleccionados desde el grupo que consiste en halógeno, $-OR^n$, $-NR^nR^o$, $-R^n$, $-NO_2$, y CN; en donde R^m es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} heteroalquilo y C_{1-6} haloalquilo. De manera opcional, cualesquiera dos substituyentes R^{5a} unidos al mismo átomo o a átomos diferentes de L pueden estar combinados para formar un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S como vértices del anillo; y en donde R^n y R^o, en cada caso, es seleccionado desde el grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo y C_{1-6} haloalquilo, y en donde de manera opcional R^n y R^o, en conjunto con los átomos a los cuales cada uno está unido, están combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S como vértices del anillo. En la fórmula I, E es hidrógeno o halógeno; o en la alternativa E es seleccionado desde el grupo que consiste en fenilo, C_{5-6} heteroarilo, C_{3-7} heterocicloalquilo y C_{3-7} cicloalquilo, y de manera opcional, fusionado a E hay 1 ó 2 anillos seleccionados de manera independiente desde el 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 a E está, de manera independiente, substituido con 0 a 5 R^6 substituyentes seleccionados desde el 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, $-CN$, $-Z^1-NR^pR^q$, $-Z^1SR^p$, $-Z^1-OR^p$, $-Z^1C(O)OR^p$, $-Z^1-C(O)NR^pR^q$, $-Z^1C(O)R^p$, $-Z^1-NR^pC(O)R^q$, $-Z^1OC(O)R^r$, $-Z^1-NR^pC(O)NR^pR^q$, $-Z^1-OC(O)NR^pR^q$, $-Z^1NR^pC(O)OR^r$, $-Z^1-C(=NOR^p)NR^pR^q$, $-Z^1-NR^pC(=N-CN)NR^pR^q$, $-Z^1-NR^pS(O)_2NR^pR^q$, $-Z^1S(O)_2R^r$, $-Z^1-S(O)_2NR^pR^q$, $-Z^1NO_2$, $-Z^1N_3$, $-Z^1-R^s$ y $-Z^1-CN$. En la fórmula I, Z^1 es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} alquileno, C_{2-6} alquenileno, C_{2-6} alquinileno, C_{1-6}

heteroalquileno, C_{3-7} cicloalquileno y C_{3-7} heterocicloalquileno; R^p y R^q son cada uno seleccionados de manera independiente de entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} heterocicloalquilo, fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$–fenilo; R^r es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} heterocicloalquilo, fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$–fenilo. De manera opcional, en cada substituyente R^6 R^p y R^q o R^p y R^r, en conjunto con el átomo al cual están unidos, están opcionalmente combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros el que de manera opcional comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S como vértices del anillo. R^s es seleccionado desde el grupo que consiste en fenilo, C_{5-6} heteroarilo, C_{3-7} heterocicloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, y de manera opcional, fusionado a R^s hay 1 ó 2 anillos, cada uno seleccionado de manera independiente desde el 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 R^s y cada anillo opcionalmente fusionado a R^s está cada uno substituido de manera independiente con 0 a 5 substituyentes R^7 seleccionados desde el grupo que consiste en halógeno, $-NR^tR^u$, $-SR^t$, $-OR^t$, $-C(O)OR^t$, $-C(O)NR^tR^u$, $-C(O)R^t$, $-NR^tC(O)R^v$, $-OC(O)R^v$, $-NR^tC(O)NR^tR^u$, $-OC(O)NR^tR^r$, $-NR^tC(O)OR^t$ $-C(=NOR^t)NR^tR^u$, $-NR^tQ=N-$ $CN)NR^tR^u$, $-NR^tS(O)_2NR^tR^u$, $-S(O)_2R^v$, $-S(O)_2NR^tR^u$ $-R^v$, $-NO_2$, $-N_3$, $=O$, $-CN$, $-Z^2-$ NR^tR^u, $-Z_2SR^t$, $-Z^2OR^t$, $-Z^2C(O)OR^t$, $-Z^2C(O)NR^tR^u$, $-Z^2-C(O)R^v$, $-Z^2NR^tC(O)R^u$, $-Z^2-OC(O)R^v$, $-Z^2NR^tC(O)NR^tR^u$, $-Z^2OC(O)NR^tR^u$, $-Z^2-NR^tC(O)OR^v$, $-Z^2-C(=NOR^t)NR^tR^u$, $-Z^2-NR^tC(=N-CN)NR^tR^u$, $-Z^2NR^tS(O)_2NR^tR^u$, $-Z^2-S(O)_2R^v$, $-Z^2-S(O)_2NR^tR^u$, $-Z^2-NO_2$, $-Z^2-N_3$ y $-Z^2-CN$. Z^2 es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} alquileno, C_{2-6} alquenileno, C_{2-6} alquinileno, C_{1-6} heteroalquileno, R^t y R^u son cada uno seleccionados de manera independiente de entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo y $-(CH_2)_{1-4}$–fenilo, C_{3-7} cicloalquilo y C_{3-7} heterocicloalquilo; R^v es seleccionado de entre C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} heterocicloalquilo y $-(CH_2)_{1-4}$–fenilo. En cada substituyente

R^7, R^t y R^u o R^t y R^v, en conjunto con el átomo al cual están unidos, de manera opcional están combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionado de entre N, O y S como vértices del anillo.

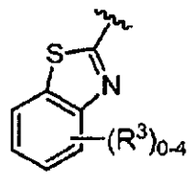
En una primera presentación, el compuesto de Fórmula I es de una fórmula seleccionada desde el grupo que consiste en Fórmula I–a, Fórmula I–b, Fórmula I–c, Fórmula I–d, Fórmula I–e, Fórmula I–f, Fórmula I–g, Fórmula I–h, Fórmula I–i, Fórmula I–j, Fórmula I–k, Fórmula I–m, Fórmula I–n. Fórmula I–o y Fórmula I–p tal como se presenta en la Figura 1.

En una segunda presentación, y en ciertos aspectos de la primera presentación, el compuesto de Fórmula I es de Fórmula I–a,

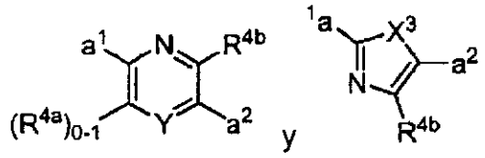


I–a;

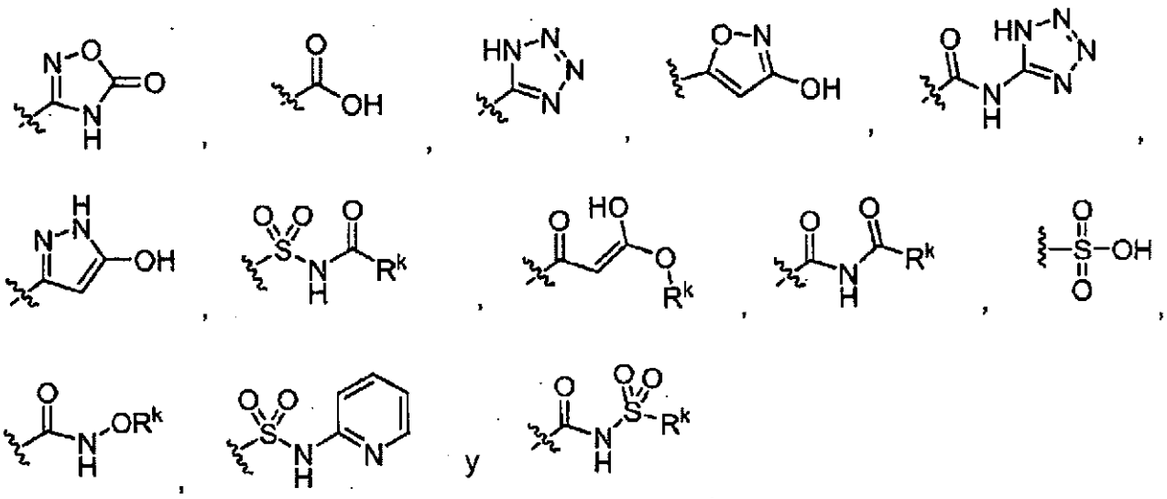
en donde R^1 está ausente. X^1 es seleccionado desde el grupo que consiste en –CH_2–, –C(H)(R^a)–, –C(R^a)2, –O–, –N(H)–, –N(R^a)–, –N(C(O)R^a)–, –N(C(O)OR^a)–, –N(S(O)$_2$$R^a$)–, –N(S(O)$R^a$)–, –S–, –S(O)–, y –S(O)$_2$–. A es



B es un miembro seleccionado desde el grupo que consiste en :

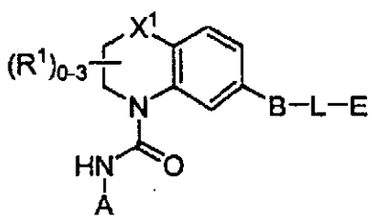


en donde R^{4b} es seleccionado desde el grupo que consiste en



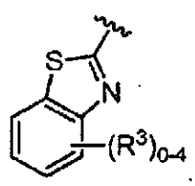
En una tercera presentación, en ciertos aspectos de la segunda presentación de los compuestos de la invención, en los cuales X^1 es $-CH_2-$ y $-O-$.

En una cuarta presentación, en ciertos aspectos de la primera presentación de los compuestos de la invención, el compuesto es de Fórmula I–a,

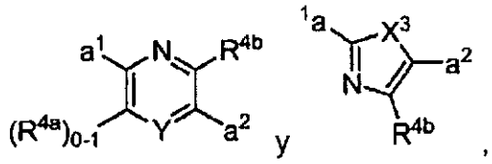


I–a;

en donde R^1 está ausente. X^1 es $-CH_2-$, $-C(H)(R^a)-$, $-C(R^a)_2$, $-O-$, $-N(H)-$, $-N(R^a)-$, $-N(C(O)R^a)-$, $-N(C(O)OR^a)-$, $-N(S(O)_2R^a)-$, $-N(S(O)R^a)-$, $-S-$, $-S(O)-$, o $-S(O)_2-$. A es



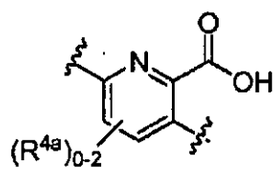
B es un miembro seleccionado desde el grupo que consiste en :



en donde R^{4b} es seleccionado desde el grupo que consiste en $-C(O)OR^j$, $-C(O)NR^hR^i$, $-C(O)R^i$, $-NR^hC(O)R^i$, $-NR^hC(O)NR^hR^i$, $-OC(O)NR^hR^i$, $-NR^hC(O)OR^j$, $-C(=NOR^h)NR^hR^i$, $-NR^hC(=NCN)NR^hR^i$, $-NR^hS(O)_2NR^hR^i$, $-S(O)_2R^j$, $-S(O)_2NR^hR^i$, $-N(R^hS(O)_2R^i$, $-NR^hC(=NR^i)NR^hR^i$, $-C(=S)NR^hR^i$, $-C(=NR^h)NR^hR^i$, halógeno, $-NO_2$, y $-CN$.

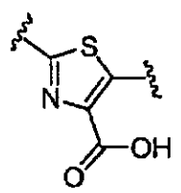
En una quinta presentación, y en ciertos aspectos de la cuarta presentación de los compuestos de la invención, X^1 es $-CH_2-$ o $-O$.

En una sexta presentación, para compuestos de Fórmula I o de la primera, segunda o cuarta presentaciones de los mismos, B es



en la cual R^{4a}, si está presente, es seleccionado desde el grupo que consiste en halógeno y C_{1-4} alquilo.

En una séptima presentación, para compuestos de Fórmula I o de la primera, segunda o cuarta presentaciones de los mismos, B es



En una octava presentación, para compuestos de Fórmula I o de la primera, segunda, cuarta, sexta o séptima presentación de los mismos, L está ausente o es

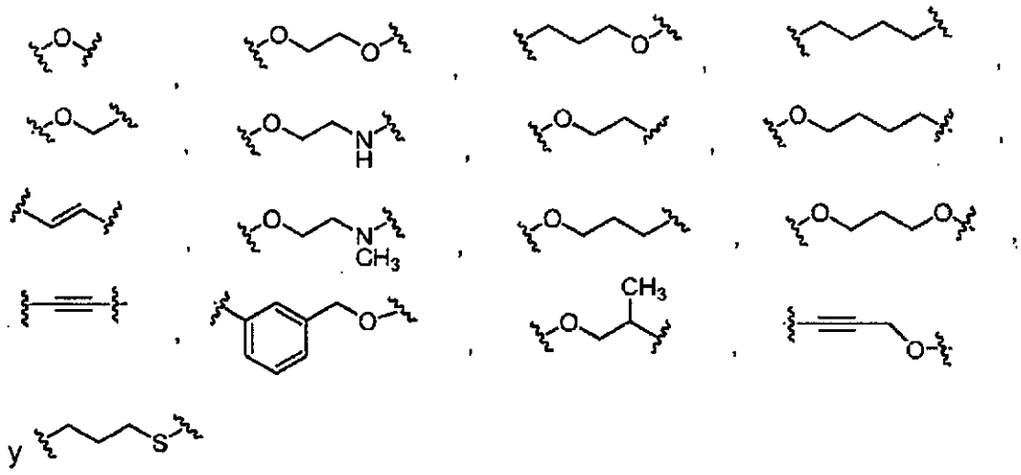
un grupo opcionalmente substituido seleccionado desde el grupo que consiste en C_{6-10} arilen–C_{1-6} heteroalquileno, C_{5-9} heteroarilen–C_{1-6} heteroalquileno, C_{1-6} heteroalquileno, C_{2-6} heteroalquenileno, C_{1-6} alquileno, C_{2-6} alquenileno, C_{2-6} alquinileno y –O–. E es un anillo seleccionado desde el grupo que consiste en fenilo, C_{5-6} heteroarilo, C_{3-7} heterocicloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, y en donde de manera opcional fusionado a E está un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo benceno, o un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros, y en donde E y dicho anillo opcionalmente fusionado a E están substituido con 0 a 5 substituyentes R^6 seleccionados desde el grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, $–NR^pR^q$, $–SR^p$, $–OR^p$, $–C(O)OR^p$, $–C(O)NR^pR^q$, $–C(O)R^p$, $–NR^pC(O)R^q$, $–OC(O)R^r$, $–NR^pC(O)NR^pR^q$, $–OC(O)NR^pR^q$, $–NR^pC(O)OR^r$, $–S(O)_2R^r$, $–S(O)_2NR^pR^q$, $–R^r$, $–R^s$, $–NO_2$, $–N_3$, –CN, $–Z^1–NR^pR^q$, $–Z^1SR^p$, $–Z1OR^p$, $–Z^1–OC(O)NR^pR^q$, $–Z^1NR^pC(O)OR^r$, $–Z^1S(O)_2R^r$, $–Z^1R^s$ y $–Z^1–S(O)_2NR^pR^q$. Z^1 es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} alquileno, C_{2-6} alquenileno, C_{2-6} alquinileno y C_{1-6} heteroalquileno. R^p y R^q son cada uno seleccionados de manera independiente de entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} heterocicloalquilo, fenilo y $–(CH_2)_{1-4}$–fenilo. R^r es seleccionado de entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} heterocicloalquilo y $–(CH_2)_{1-4}$–fenilo. Opcionalmente en cada substituyente R^6, R^p y R^q o R^p y R^r, en conjunto con el átomo al cual están unidos, están combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S como vértices del anillo. R^s es fenilo, un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, en donde de manera opcional fusionado a R^s está un anillo benceno, un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros. R^s y dicho anillo opcionalmente fusionado a R^s están substituidos con 0 a 3 substituyentes R^7 seleccionados desde el grupo que consiste en halógeno, $–NR^tR^u$, $–SR^t$, $–OR^t$, $–OC(O)NR^tR^u$, $–NR^tC(O)OR^v$ $–R^v$, $–Z^2–NR^tR^u$, $–Z^2–OC(O)NR^tR^u$, $–Z^2–NR^tC(O)OR^v$ y –CN. Z^2 es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} alquileno, C_{2-6} alquenileno, C_{2-6} alquinileno y C_{1-6}

heteroalquileno, en donde R^t y R^u cada uno de manera independiente es seleccionado de manera independiente de entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo y C_{3-7} heterocicloalquilo. R^v es seleccionado de entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} heterocicloalquilo y $-(CH_2)_{1-4}$–fenilo. De manera opcional, en cada substituyente R^7, R^t y R^u o R^t y R^v, en conjunto con los átomos a los cuales cada uno está unido, están combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros el que de manera opcional comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S como vértices del anillo.

En una novena presentación, en ciertos aspectos de la sexta presentación de los compuestos de la invención, L está ausente y E es seleccionado desde el grupo que consiste en fenilo y piridilo, y en donde de manera opcional fusionado a E está un anillo seleccionado desde el grupo que consiste en un anillo pirimidin–4–ona, un anillo pirimidin–2–ona, un anillo benceno, un anillo piridina, un anillo pirrol, un anillo pirazol, un anillo imidazol, un anillo furano y un anillo tiofeno, en donde E y el anillo opcionalmente fusionado a E están cada uno de manera opcional independientemente substituidos.

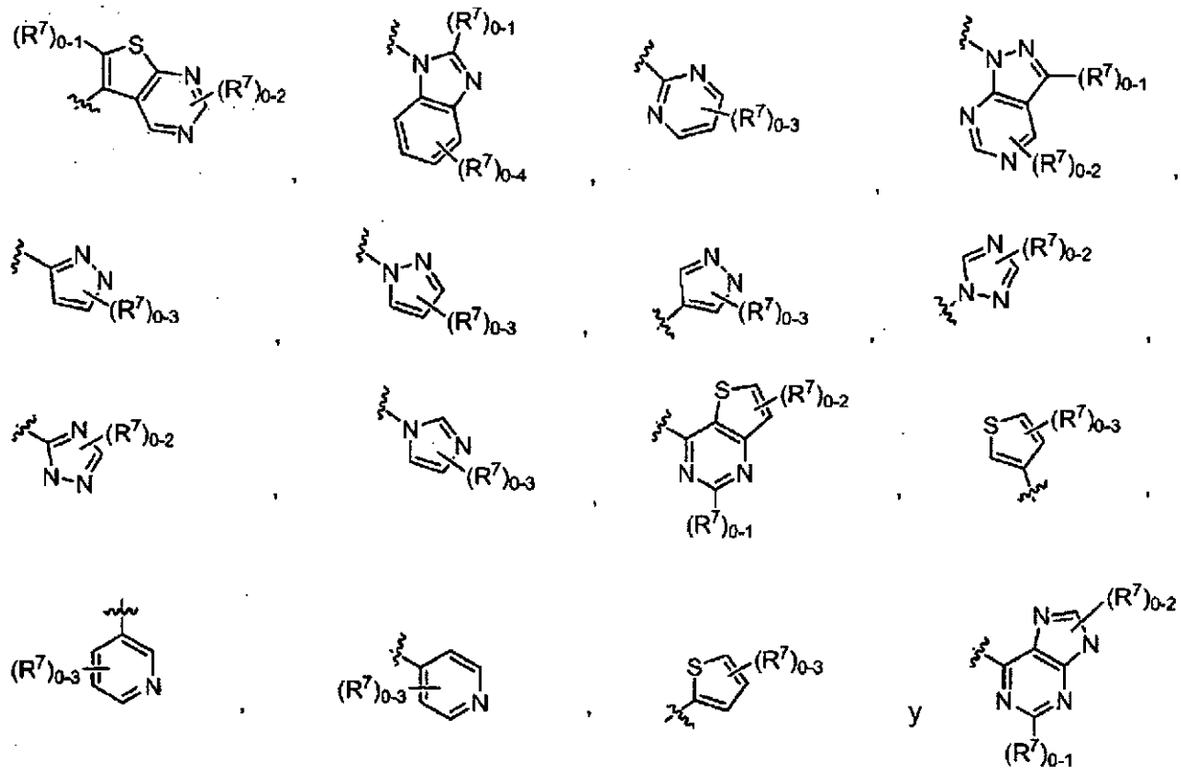
En una décima presentación, para compuestos de Fórmula I, o de la primera, segunda, cuarta, sexta, séptima u octava presentación de los mismos, L es C_{1-4} alquileno o C_{1-4} heteroalquileno.

En una decimoprimero presentación, para compuestos de Fórmula I o de la primera, segunda, cuarta, sexta, séptima u octava presentación de los mismos, L es seleccionado desde el grupo que consiste en :



En una decimosegunda presentación, en ciertos aspectos de la décima o decimoprimera presentaciones de los compuestos de la invención, L está presente y E es seleccionado desde el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, pirrolidinilo, pirrolidonilo y ciclobutilo. Opcionalmente fusionado a E está un anillo piridina, un anillo benceno, un anillo pirimidin–4–ona, un anillo pirimidin–2–ona o un anillo dioxolano, y en donde E y dicho anillo opcionalmente fusionado a E están substituidos con 0 a 5 substituyentes R^6 seleccionados desde el grupo que consiste en fluoro, cloro, $-NR^pR^q$, $-SR^p$, $-S(O)_2R^r$, $-OR^p$, $-NR^pC(O)OR^r$, $-R^r$, $-Z^1NR^pR^q$ $-Z^1-NR^pC(O)OR^r$ y $-R^s$. R^p y R^q son cada uno seleccionados de manera independiente de entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenileno, C_{2-6} alquinileno y C_{1-6} heteroalquileno. R^r es seleccionado de entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} heterocicloalquilo y $-(CH_2)_{1-4}$–fenilo. De manera opcional, en cada substituyente R^6 R^p y R^q o R^p y R^r, están combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionado de entre N, O y S como vértices del anillo.

En una decimotercera presentación, para compuestos de Fórmula I o de la primera, segunda, cuarta, sexta, séptima u octava presentación de los mismos, E es fenilo y está meta o para substituido con un grupo R^s opcionalmente substituido es de una fórmula seleccionada desde el grupo que consiste en :



En una decimocuarta presentación, para compuestos de Fórmula I, o de la primera, segunda, cuarta, sexta, séptima u octava presentación de los mismos, E es seleccionado de entre el grupo presentado en la Figura 2–A y en la Figura 2–B.

En una decimoquinta presentación, para compuestos de Fórmula I, o de la primera, segunda, cuarta, sexta, séptima u octava presentación de los mismos, E es seleccionado de entre el grupo presentado en la Figura 2–C, Figura 2–D, Figura 2–E y Figura 2–F.

En una decimosexta presentación, para compuestos de Fórmula I, o la primera, segunda o cuarta presentaciones de los mismos, L está ausente y E es hidrógeno o halógeno.

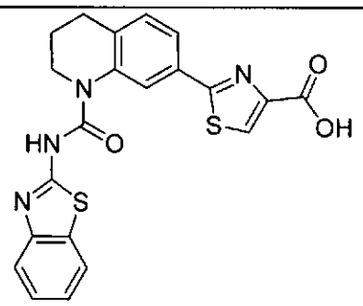
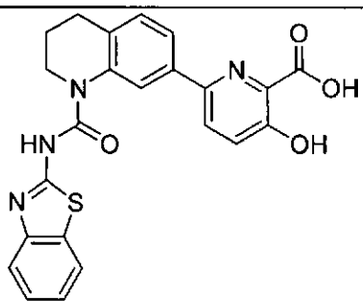
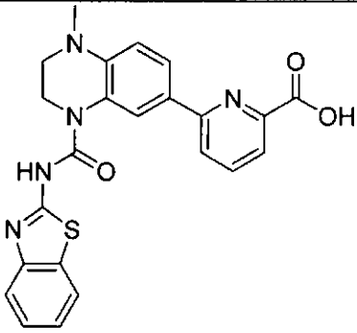
En una decimoséptima presentación, para compuestos de Fórmula I o la primera, segunda o cuarta presentaciones de los mismos, L es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} heteroalquileno, C_{1-6} alquileno, C_{2-6} alquenileno y C_{2-6}

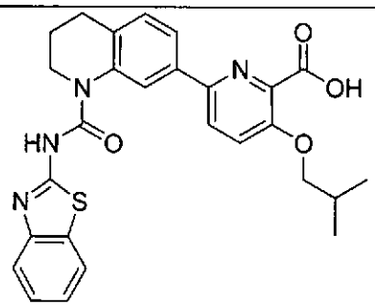
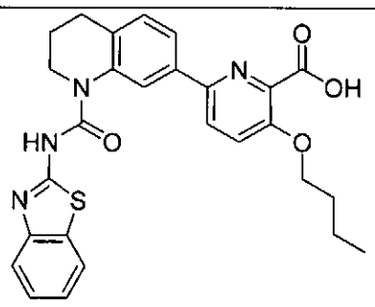
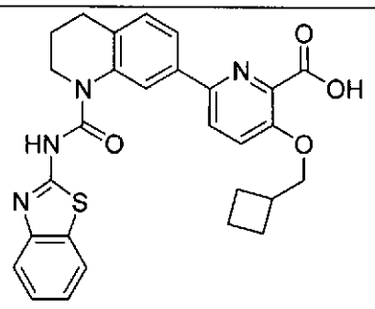
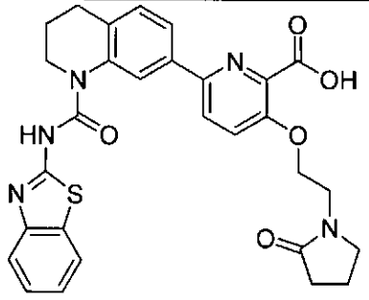
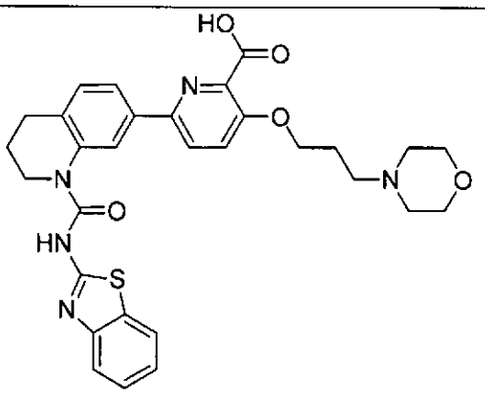
alquinileno, cada uno de los cuales está, de manera independiente, opcionalmente substituido; y E es hidrógeno.

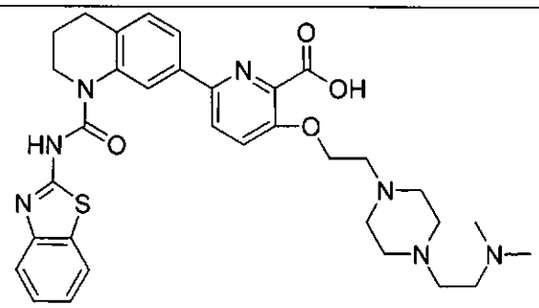
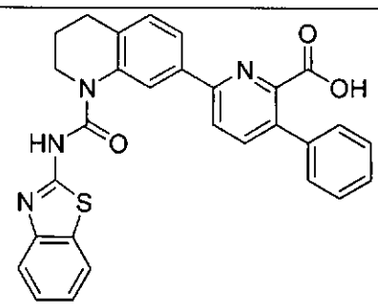
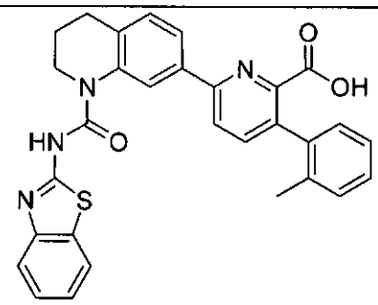
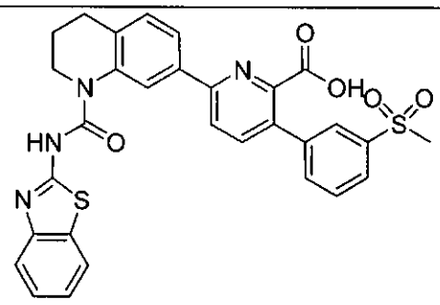
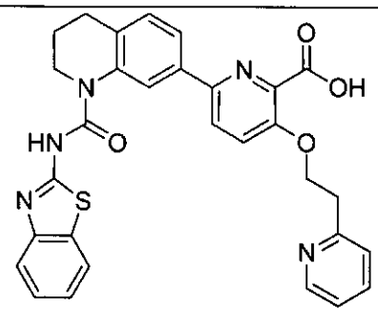
En una decimoctava presentación, en ciertos aspectos de la decimoséptima presentación de los compuestos de la invención, L es un C_{1-4} heteroalquileno opcionalmente substituido.

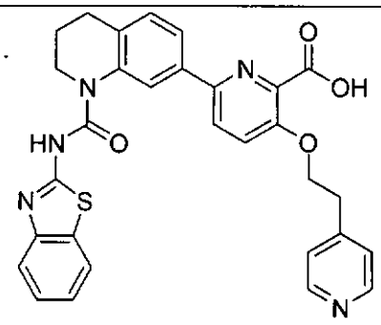
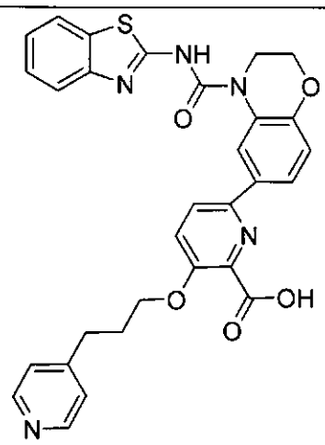
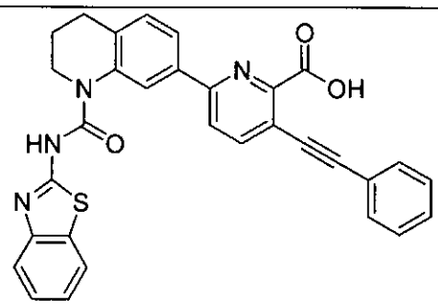
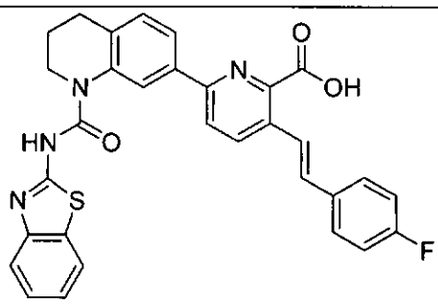
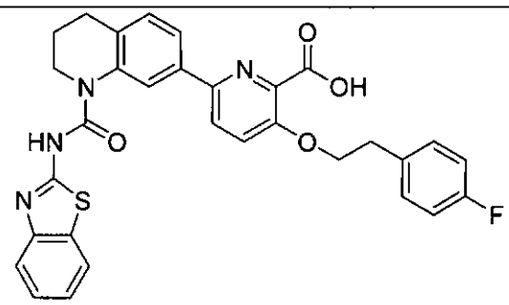
En una decimonovena, los compuestos de Fórmula I son seleccionados de entre el grupo presentado en la Tabla 1.

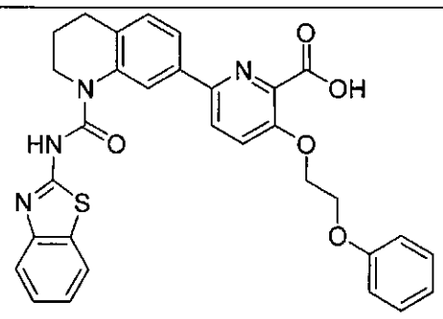
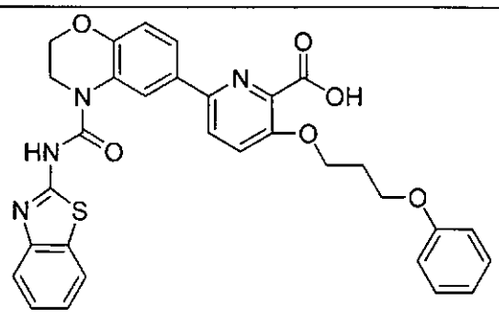
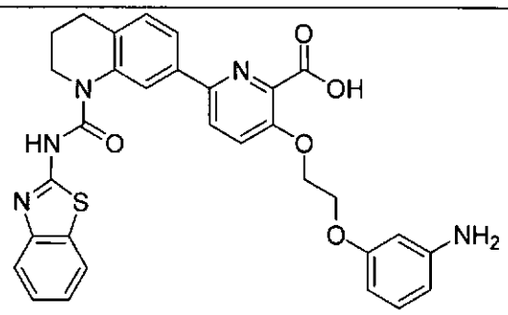
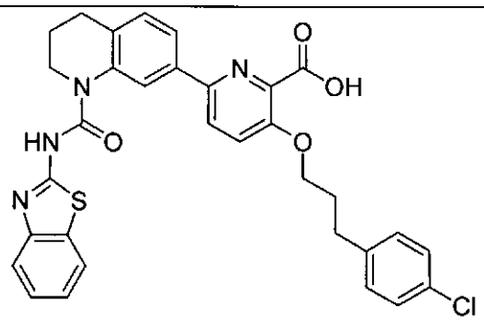
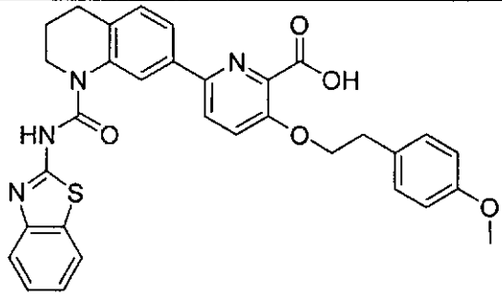
Tabla 1

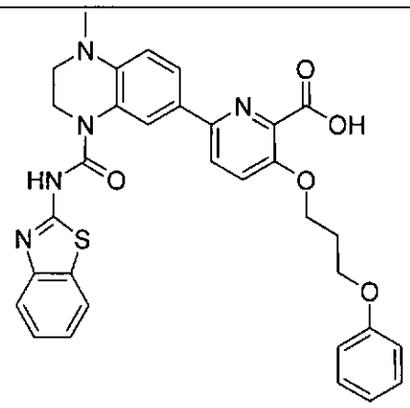
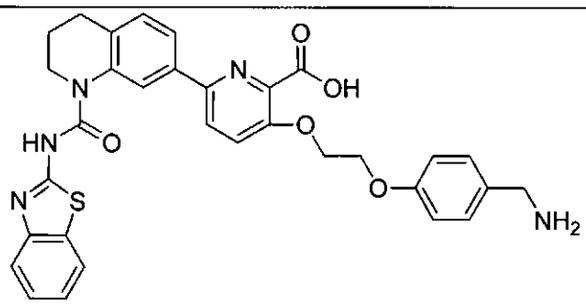
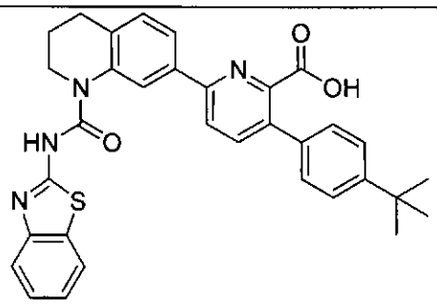
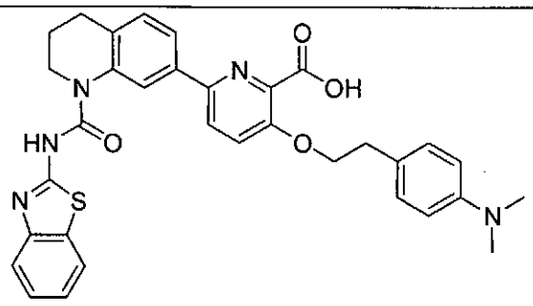
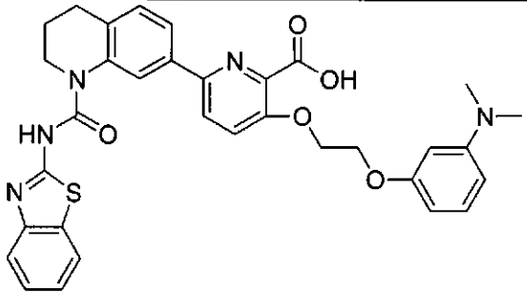
N°	Estructura	Nombre
1		ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxílico
2		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–hidroxipicolínico
3		ácido 6–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1–metil–1,2,3,4–tetrahidroquinoxalin–6–il)picolínico

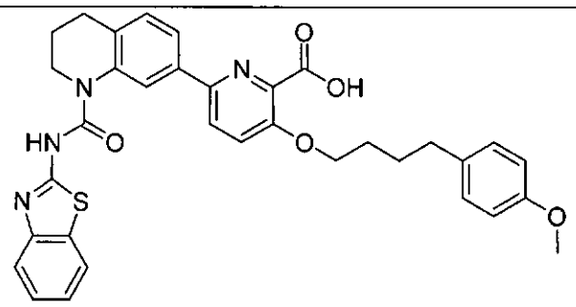
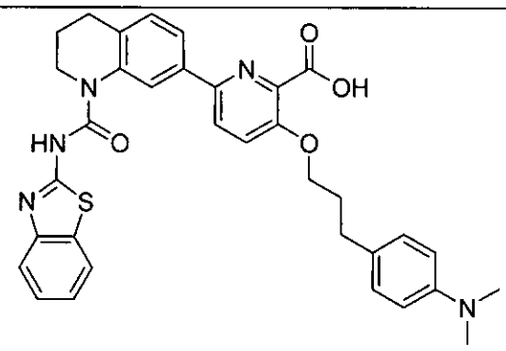
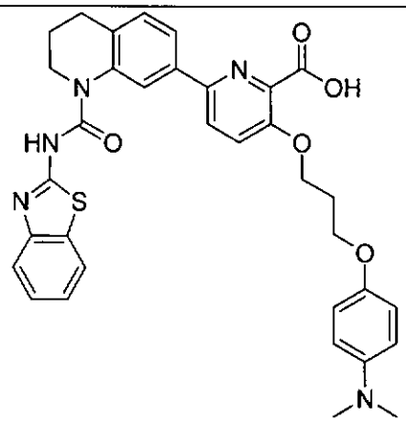
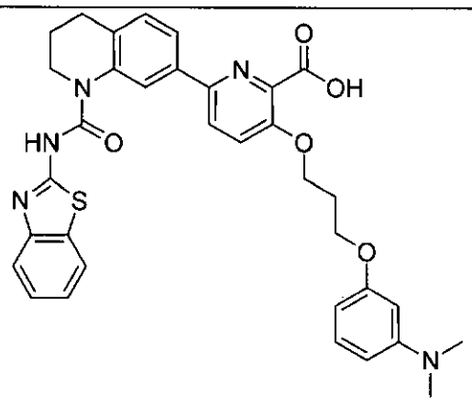
N°	Estructura	Nombre
4		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–isobutoxipicolínico
5		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–butoxipicolínico
6		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(ciclobutilmetoxi)picolínico
7		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(2–oxopirrolidin–1–il)etoxi)picolínico
8		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–morfolinopropoxi)picolínico

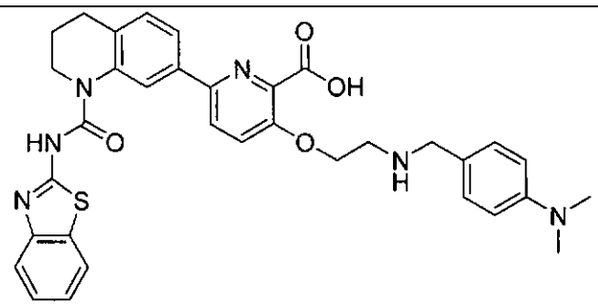
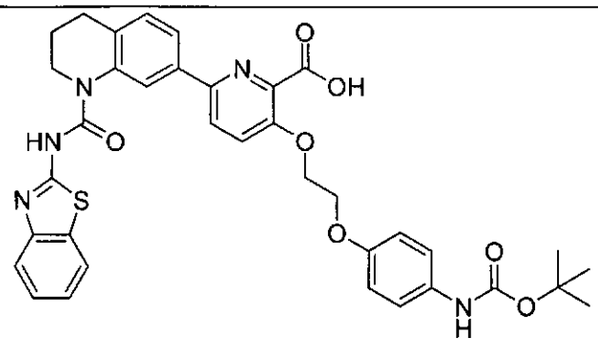
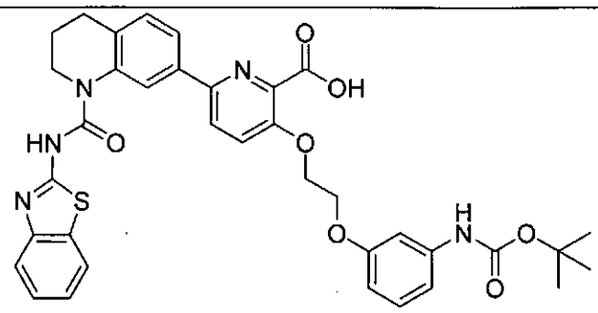
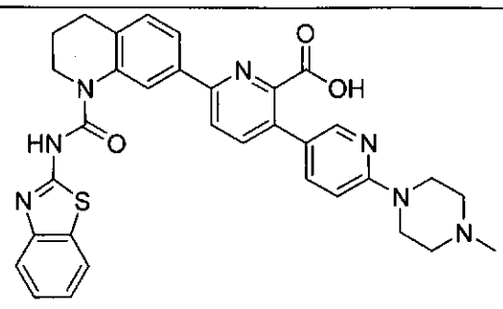
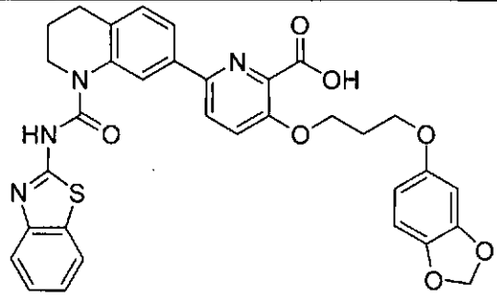
N°	Estructura	Nombre
9		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(4–(2–(dimetilamino)etil)piperazin–1–il)etoxi)picolínico
10		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–fenilpicolínico
11		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–o–tolilpicolínico
12		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–(metilsulfonil)fenil)picolínico
13		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(piridin–2–il)etoxi)picolínico

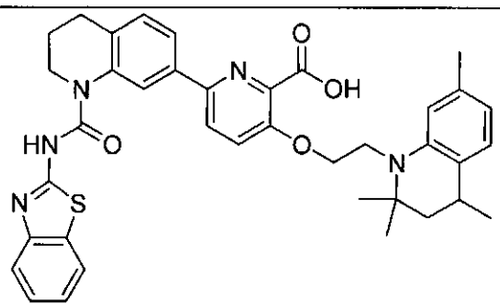
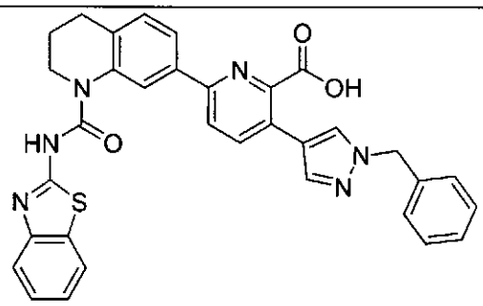
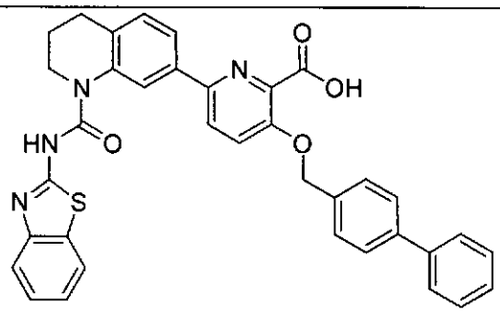
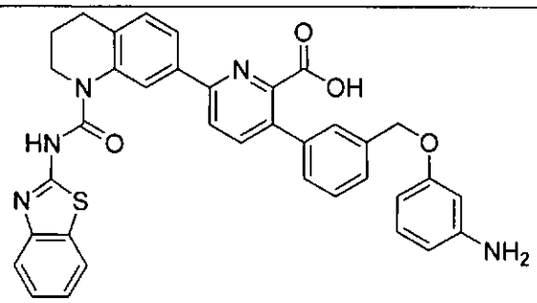
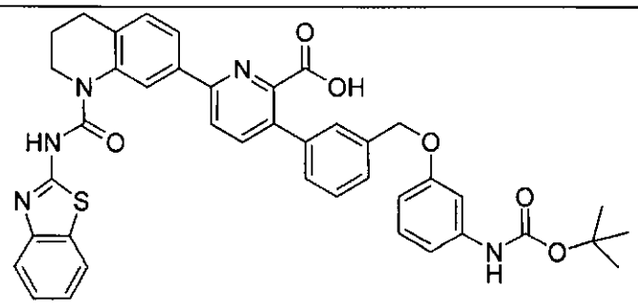
N°	Estructura	Nombre
14		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(piridin–4–il)etoxi)picolínico
15		ácido 6–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][1,4]oxazin–6–il)–3–(3–(piridin–4–il)propoxi)picolínico
16		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(feniletinil)picolínico
17		ácido (E)–6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(4–fluorostiril)picolínico
18		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(4–fluorofenetoxi)picolínico

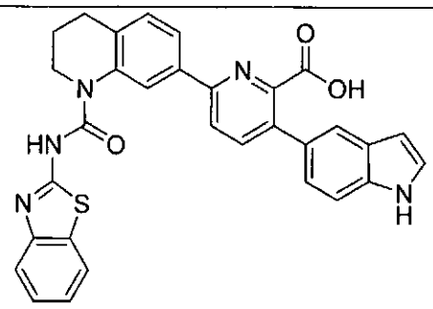
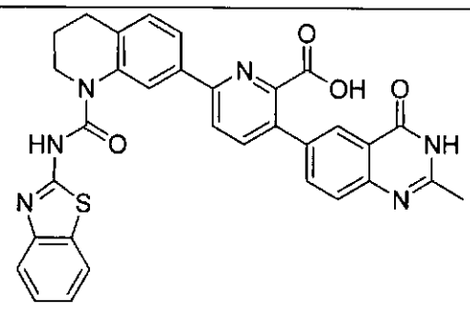
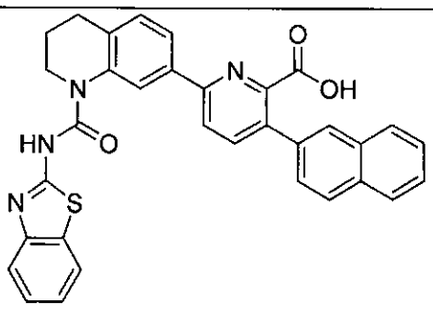
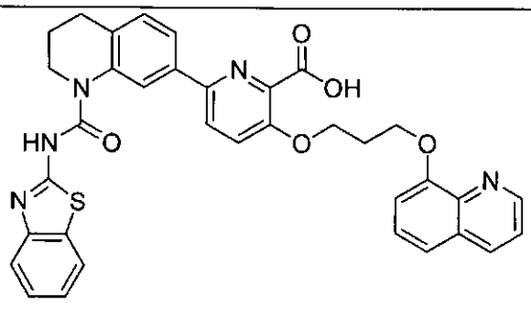
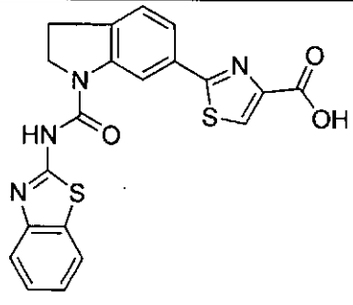
N°	Estructura	Nombre
19		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–fenoxietoxi)picolínico
20		ácido 6–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][1,4]oxazin–6–il)–3–(3–fenoxipropoxi)picolínico
21		ácido 3–(2–(3–aminofenoxi)etoxi)–6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolínico
22		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–(4–clorofenil)propoxi)picolínico
23		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(4–metoxifenetoxi)picolínico

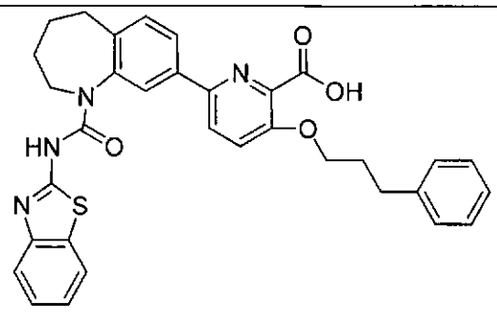
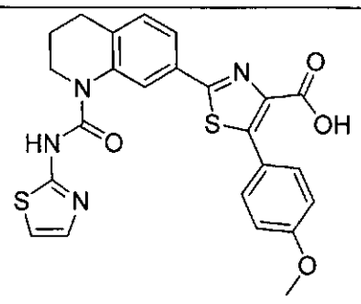
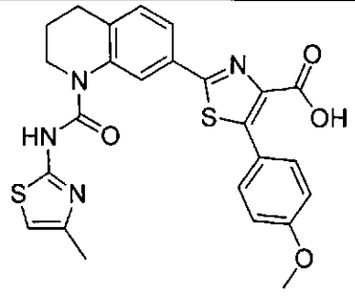
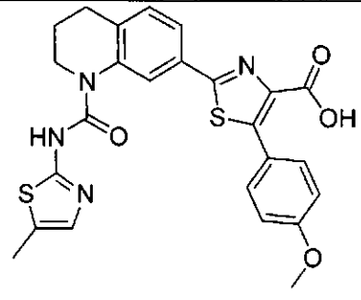
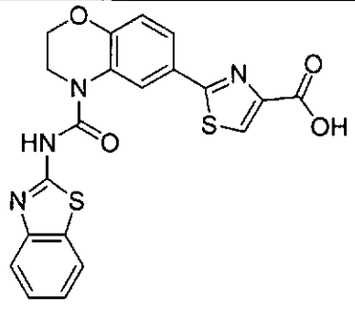
N°	Estructura	Nombre
24		ácido 6–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1–metil–1,2,3,4–tetrahidroquinoxalin–6–il)–3–(3–fenoxipropoxi)picolínico
25		ácido 3–(2–(4–(aminometil)fenoxi)etoxi)–6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolínico
26		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(4–tert–butilfenil)picolínico
27		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(4–(dimetilamino)fenetoxi)picolínico
28		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etoxi)picolínico

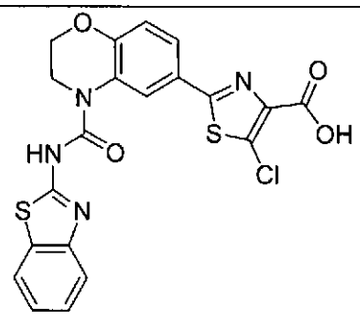
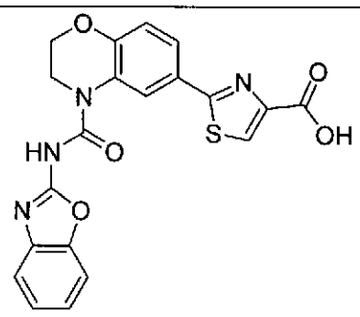
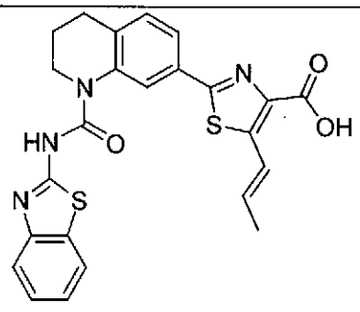
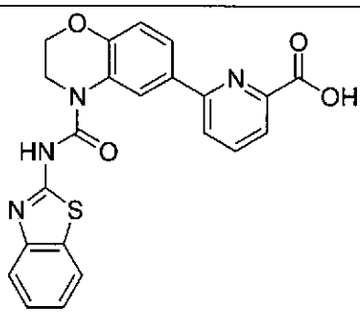
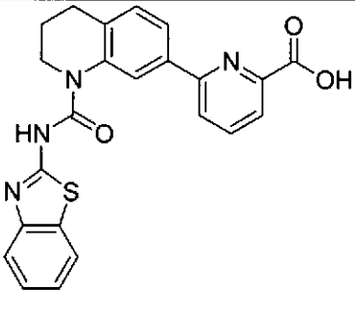
N°	Estructura	Nombre
29		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(4–(4–metoxifenil)butoxi)picolínico
30		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–(4–(dimetilamino)fenil)propoxi)picolínico
31		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–(4–(dimetilamino)fenoxi)propoxi)picolínico
32		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–(3–(dimetilamino)fenoxi)propoxi)picolínico

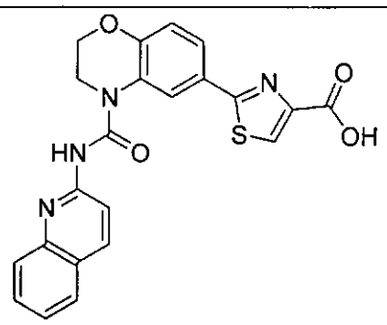
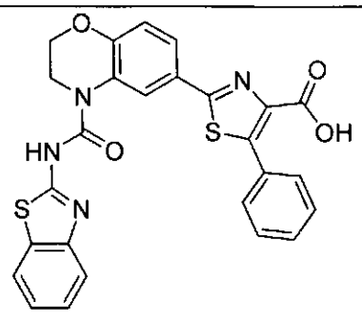
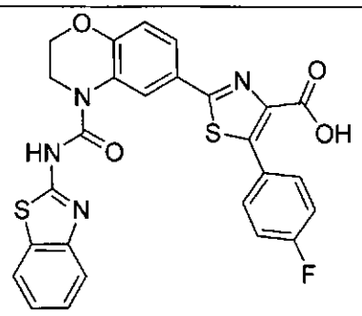
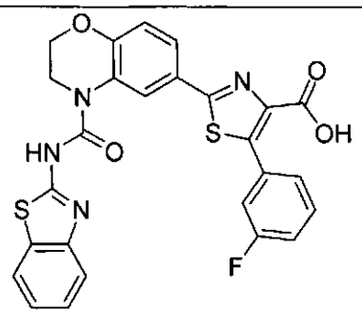
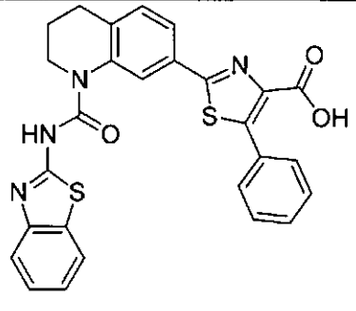
N°	Estructura	Nombre
33		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(4–(dimetilamino)bencilamino)etoxi)picolínico
34		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(4–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)picolínico
35		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(3–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)picolínico
36		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–6'–(4–metilpiperazin–1–il)–3,3'–bipiridin–2–carboxílico
37		ácido 3–(3–(benzo[d][1,3]dioxol–5–iloxi)propoxi)–6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–

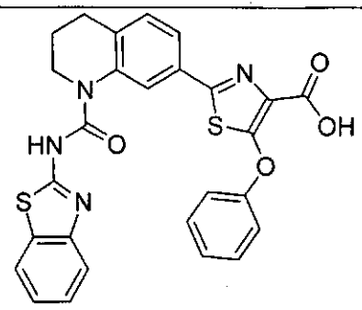
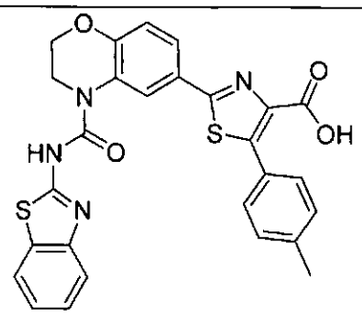
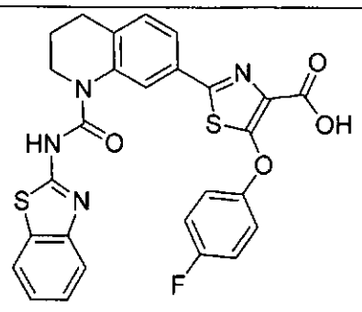
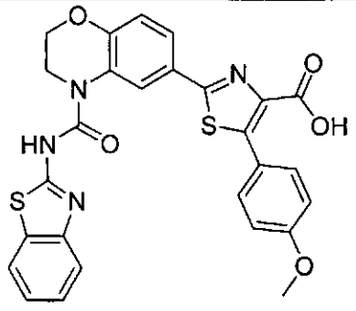
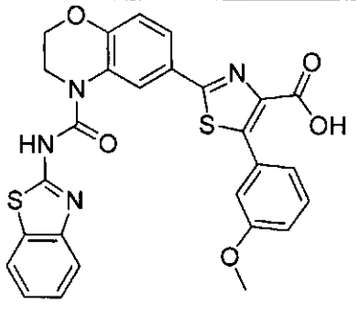
N°	Estructura	Nombre
		il)picolínico
38		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(2,2,4,7–tetrametil–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–il)etoxi)picolínico
39		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(1–bencil–1H–pirazol–4–il)picolínico
40		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(bifenil–4–ilmetoxi)picolínico
41		ácido 3–(3–((3–aminofenoxi)metil)fenil)–6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolínico
42		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–((3–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)m

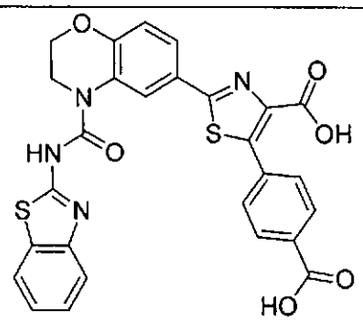
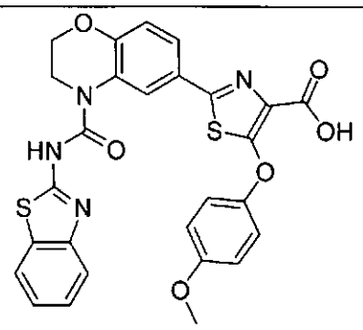
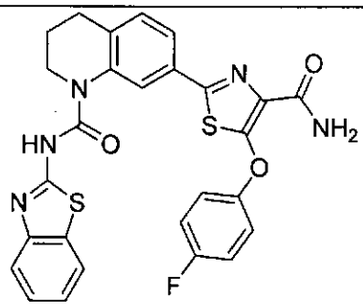
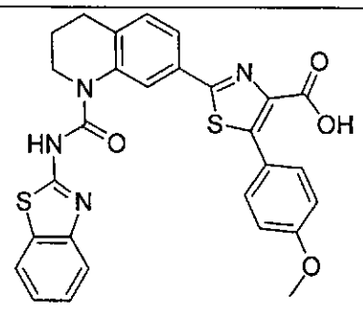
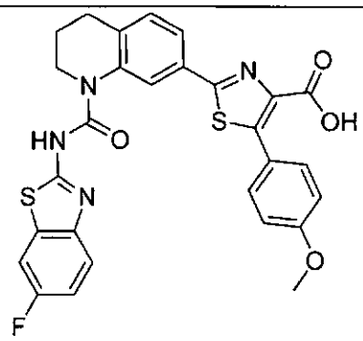
N°	Estructura	Nombre
		etil)fenil)picolínico
43		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(1H–indol–5–il)picolínico
44		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–metil–4–oxo–3,4–dihidroquinazolin–6–il)picolínico
45		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(naphthalen–2–il)picolínico
46		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–(quinolin–8–iloxi)propoxi)picolínico
47		ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)indolin–6–il)tiazol–4–carboxílico

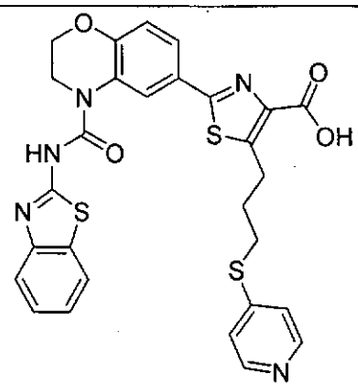
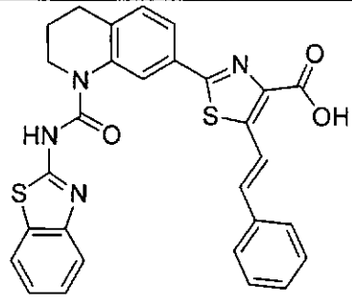
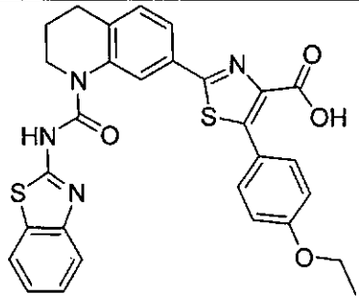
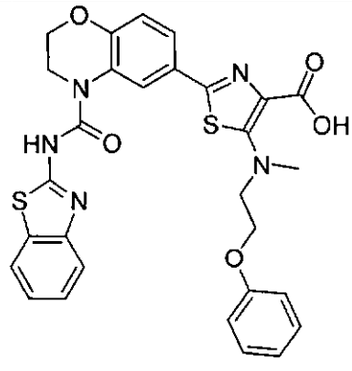
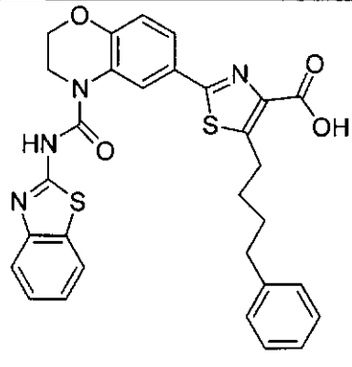
N°	Estructura	Nombre
48		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepin–8–il)–3–(3–fenilpropoxi)picolínico
49		ácido 5–(4–metoxifenil)–2–(1–(tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxílico
50		ácido 5–(4–metoxifenil)–2–(1–(4–metiltiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxílico
51		ácido 5–(4–metoxifenil)–2–(1–(5–metiltiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxílico
52		ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][1,4]oxazin–6–il)tiazol–4–carboxílico

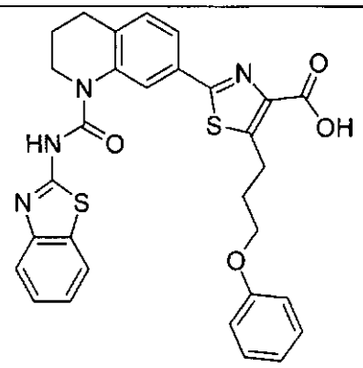
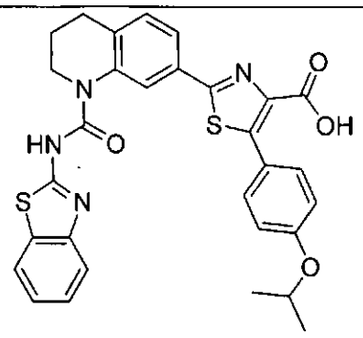
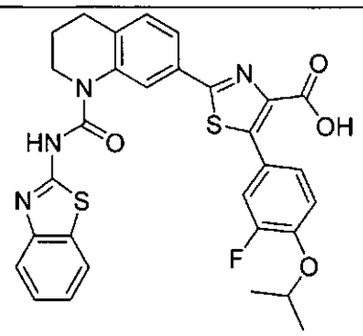
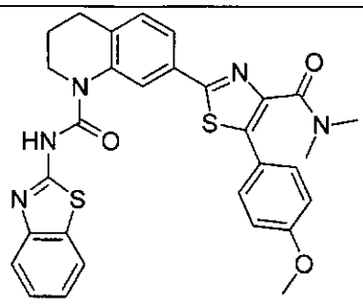
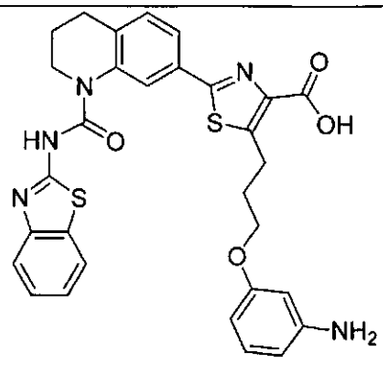
N°	Estructura	Nombre
53		ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][1,4]oxazin–6–il)–5–clorotiazol–4–carboxílico
54		ácido 2–(4–(benzo[d]oxazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][1,4]oxazin–6–il)tiazol–4–carboxílico
55		ácido (E)–2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(prop–1–enil)tiazol–4–carboxílico
56		ácido 6–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][1,4]oxazin–6–il)picolínico
57		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolínico

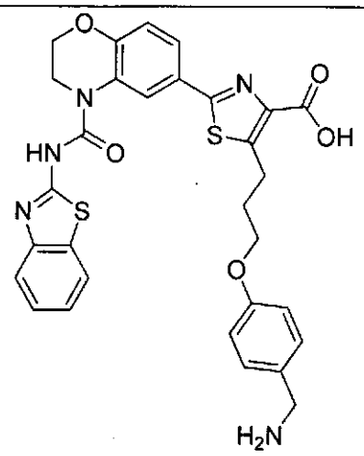
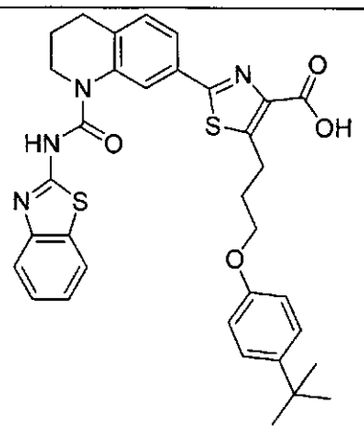
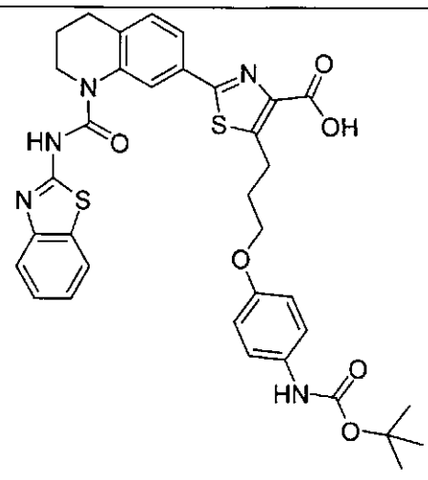
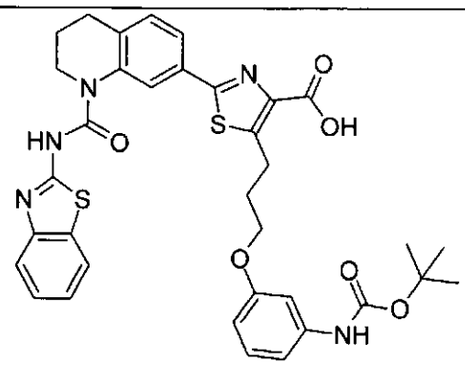
N°	Estructura	Nombre
58		ácido 2–(4–(quinolin–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][1,4]oxazin–6–il)tiazol–4–carboxílico
59		ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][1,4]oxazin–6–il)–5–feniltiazol–4–carboxílico
60		ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][1,4]oxazin–6–il)–5–(4–fluorofenil)tiazol–4–carboxílico
61		ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][1,4]oxazin–6–il)–5–(3–fluorofenil)tiazol–4–carboxílico
62		ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–feniltiazol–4–carboxílico

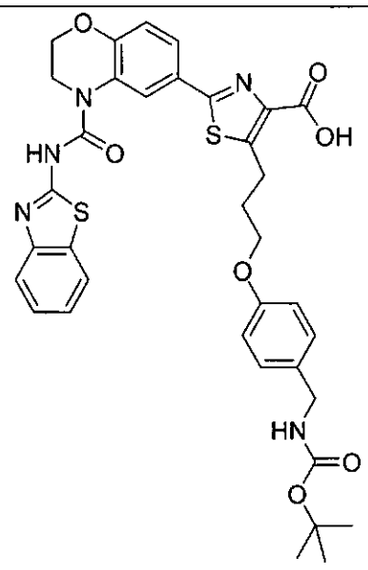
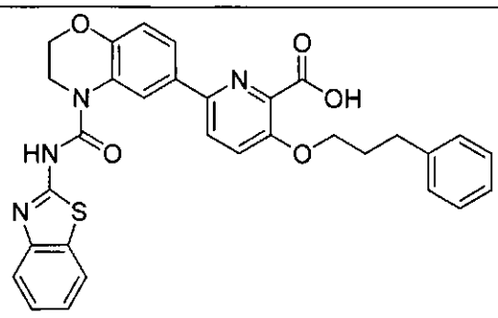
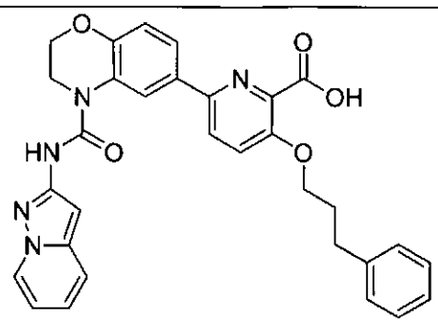
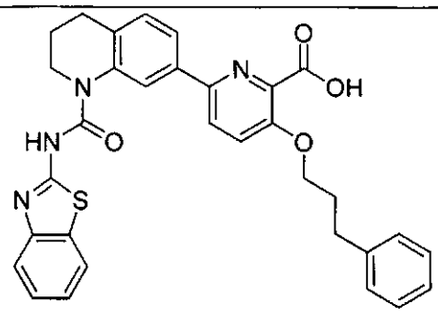
N°	Estructura	Nombre
63		ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–fenoxitiazol–4–carboxílico
64		ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][1,4]oxazin–6–il)–5–p–toliltiazol–4–carboxílico
65		ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(4–fluorofenoxi)tiazol–4–carboxílico
66		ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][1,4]oxazin–6–il)–5–(4–metoxifenil)tiazol–4–carboxílico
67		ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][1,4]oxazin–6–il)–5–(3–metoxifenil)tiazol–4–carboxílico

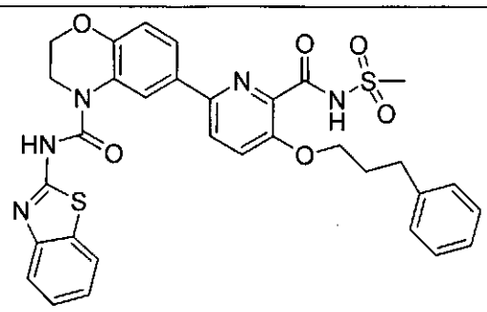
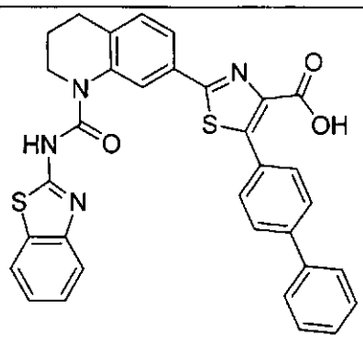
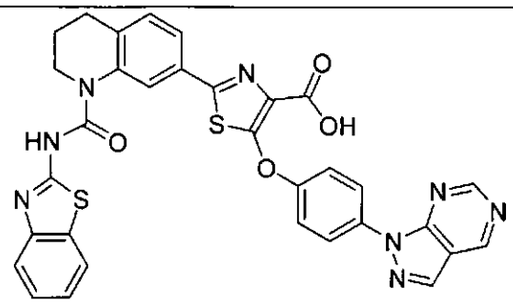
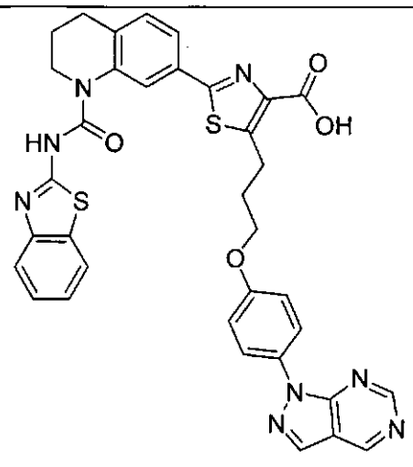
N°	Estructura	Nombre
68		ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][1,4]oxazin–6–il)–5–(4–carboxifenil)tiazol–4–carboxílico
69		ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][1,4]oxazin–6–il)–5–(4–metoxifenoxi)tiazol–4–carboxílico
70		2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(4–fluorofenoxi)tiazol–4–carboxamida
71		ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(4–metoxifenil)tiazol–4–carboxílico
72		ácido 2–(1–(6–fluorobenzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(4–metoxifenil)tiazol–4–carboxílico

N°	Estructura	Nombre
73		ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][1,4]oxazin–6–il)–5–(3–(piridin–4–iltio)propil)tiazol–4–carboxílico
74		ácido (E)–2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–stiriltiazol–4–carboxílico
75		ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(4–etoxifenil)tiazol–4–carboxílico
76		ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][1,4]oxazin–6–il)–5–(metil(2–fenoxietil)amino)tiazol–4–carboxílico
77		ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][1,4]oxazin–6–il)–5–(4–fenilbutil)tiazol–4–carboxílico

N°	Estructura	Nombre
78		ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(3–fenoxipropil)tiazol–4–carboxílico
79		ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(4–isopropoxifenil)tiazol–4–carboxílico
80		ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(3–fluoro–4–isopropoxifenil)tiazol–4–carboxílico
81		2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(4–metoxifenil)–N,N–dimetiltiazol–4–carboxamida
82		ácido 5–(3–(3–aminofenoxi)propil)–2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxílico

N°	Estructura	Nombre
83		ácido 5–(3–(4–(aminometil)fenoxi)propil)–2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][1,4]oxazin–6–il)tiazol–4–carboxílico
84		ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(3–(4–tert–butilfenoxi)propil)tiazol–4–carboxílico
85		ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(3–(4–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)propil)tiazol–4–carboxílico
86		ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(3–(3–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)propil)tiazol–4–carboxílico

N°	Estructura	Nombre
87		ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][1,4]oxazin–6–il)–5–(3–(4–((tert–butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)propil)tiazol–4–carboxílico
88		ácido 6–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][1,4]oxazin–6–il)–3–(3–fenilpropoxi)picolínico
89		ácido 3–(3–fenilpropoxi)–6–(4–(pirazolo[1,5–a]piridin–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][1,4]oxazin–6–il)picolínico
90		ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–fenilpropoxi)picolínico

N°	Estructura	Nombre
91		N–(benzo[d]tiazol–2–il)–6–(6–(metilsulfonilcarbamoil)–5–(3–fenilpropoxi)piridin–2–il)–2H–benzo[b][1,4]oxazin–4(3H)–carboxamida
92		ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(bifenil–4–il)tiazol–4–carboxílico
93		ácido 5–(4–(1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)fenoxi)–2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxílico
94		ácido 5–(3–(4–(1H–pirazolo[3,4–d]pirimidin–1–il)fenoxi)propil)–2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxílico

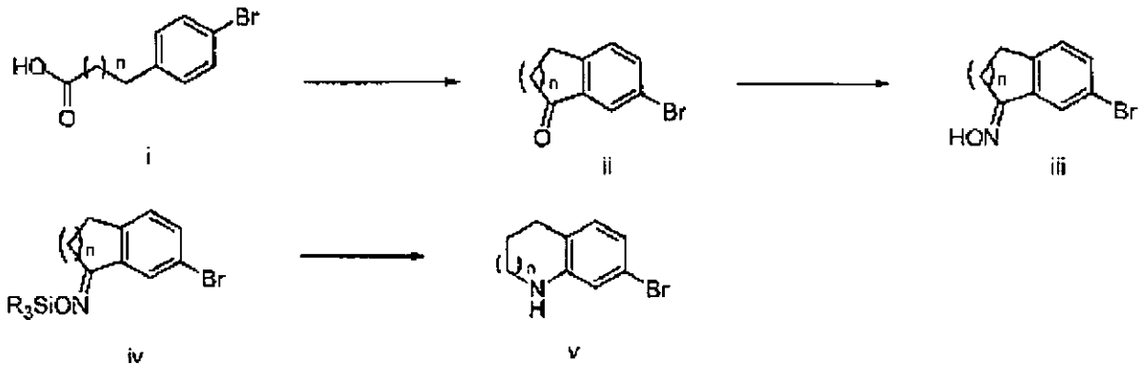
Procedimientos generales de síntesis

Los compuestos de la invención pueden ser preparados mediante métodos de síntesis conocidos en la técnica, algunos de los cuales de describen a

continuación para fines de ilustración. Los compuestos de Fórmula I que tiene un núcleo tetrahidroquinolina

pueden ser preparados tal como se muestra en el Esquema 1 a continuación.

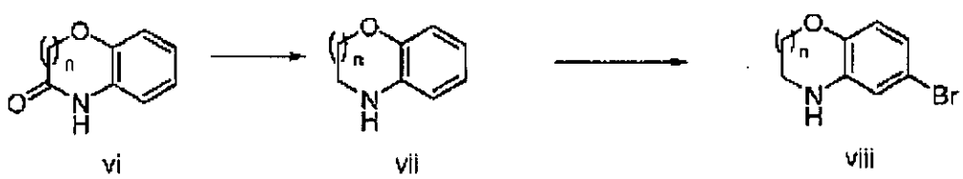
Esquema 1



Tal como se muestra en el Esquema 1, una acilación intramolecular de Friedal–Crafts (por ejemplo, empleando $AlCl_3$) de un ácido fenilalcanoico halo–substituido (i) puede proveer el producto cetona (ii). La conversión de ii en el derivado oxima O–sililada (iii) puede obtenerse mediante la combinación de ii con clorhidrato de oxima bajo condiciones básicas (por ejemplo, carbonato de potasio) seguido por sililación del producto oxima resultante, empleando, por ejemplo, un cloruro de trialquilsililo (R_3SiCl). Un rearreglo de Beckman promovido por un ácido de Lewis de iv seguido por reducción del intermediario compuesto iminio puede proveer la tetrahidroquinolina v. En el Esquema 1, el subíndice n representa un entero de 1 a 3.

La preparación de compuestos de Fórmula I que tienen un núcleo oxazina benzo–fusionado puede ser llevada a cabo siguiendo el procedimiento de síntesis que se delínea en el Esquema 2 a continuación.

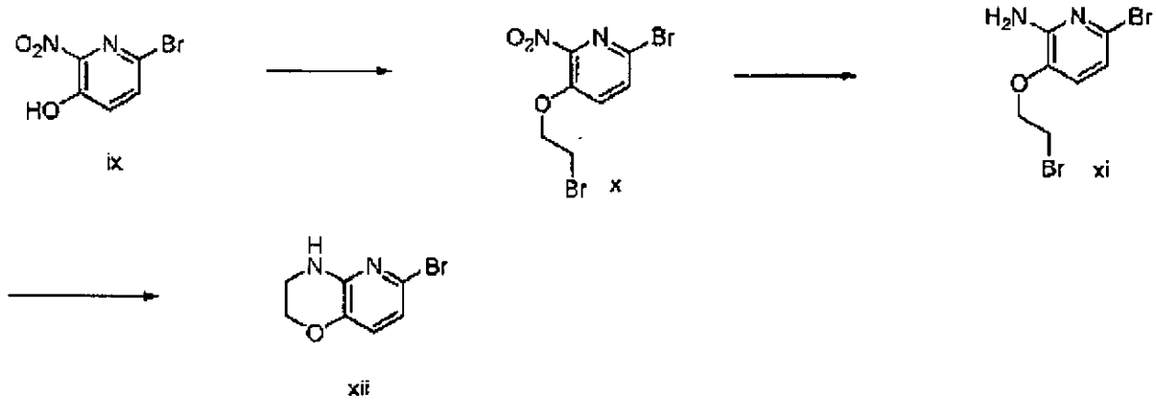
Esquema 2



Tal como se muestra en el Esquema 2, la reducción hidruro del compuesto amida vi, por ejemplo, empleando $LiAlH_4$, puede proveer la oxazina benzo–fusionada vii. La bromination de vii, empleando por ejemplo N–bromosuccinimida, puede proveer el producto bromuro viii. En el Esquema 2, el subíndice representa un entero de 1 a 3.

La preparación de ciertos derivados aza de los compuestos de Fórmula I pueden ser preparados tal como se muestra en el Esquema 3 a continuación.

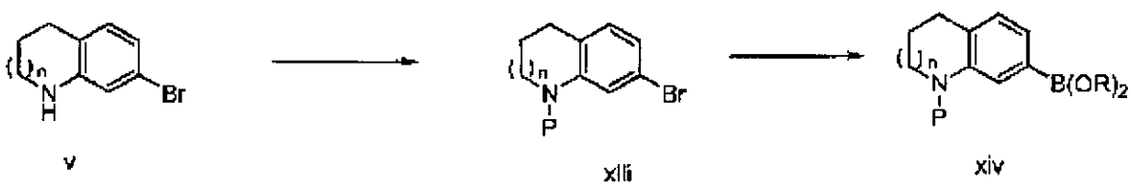
Esquema 3

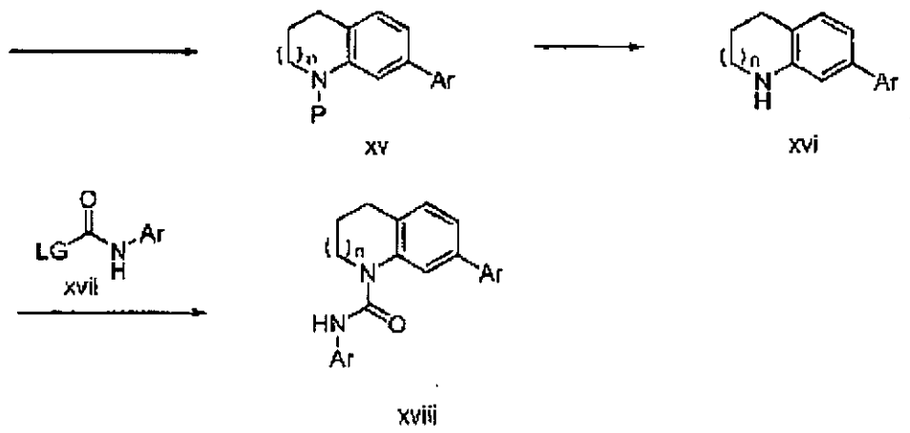


Tal como se muestra en el Esquema 3, la alquilación de la hidroxinitropiridina ix con un dihaloalcano, por ejemplo, dibromoetano, puede proveer el producto alquilado x. La reducción del grupo nitro en x empleando por ejemplo, polvo de hierro en ácido acético, puede proveer el producto amino xi correspondiente, que al se calentado bajo condiciones básicas puede proveer el producto oxazina ciclizada xii.

Los intermediarios bromuro v, viii y xii pueden ser modificaod aún más tal como se ilustra en el Esquema 4 a continuación para el compuesto v.

Esquema 4





Por ejemplo el grupo amina secundaria en v puede ser substituido con un grupo protector (P), (por ejemplo, BOC, Acyl) para proveer xiii. Además la conversión del compuesto xiii en su éster de boronato puede ser obtenida mediante un acoplamiento mediado por paladio con un reactivo pinacol diborano puede proveer el éster de boronato xiv. El éster de boronato xiv puede ser empleado en una reacción de acoplamiento de Miyaura–Suzuki mediada por paladio con un haluro de arilo o de heteroarilo (ArX) para proveer el compuesto arilo xv. La remoción posterior del grupo protector P en xv seguido por el acoplamiento de xvi con un derivado carbonilo xvii (en donde LG representa un grupo saliente (por ejemplo, cloruro, imiazol, bromuro) puede proveer el compuesto ureido xviii.

Las transformaciones sintéticas adicionales que se pueden emplear para convertir el intermediario xviii (y también los compuestos relacionados viii y xii) en compuestos de Fórmula I se describen en detalle a través en la sección de Ejemplos.

III. Composiciones

De manera adicional a uno o más de los compuestos que se proveen anteriormente (o los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos o sales o pro–fármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos), las composiciones para la modulación de la actividad de las proteínas de la familia Bcl–2 en humanos y en animales típicamente contendrán

un portador o diluyente farmacéutico. En una presentación, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I y al menos un diluyente, portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

El término "composición", tal como se emplea en este texto, está destinado a abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que se obtenga, de manera directa o indirecta, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Mediante "farmacéuticamente aceptable" se quiere decir que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no ser dañino para el receptor de la misma.

A fin de emplear un compuesto de esta invención para el tratamiento terapéutico (incluyendo el tratamiento profiláctico) de un paciente, este es normalmente formulado de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica. Una composición farmacéutica típica es preparada mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y de un portador, diluyente o excipiente. Los portadores, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por las personas experimentadas en la técnica e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles en agua y/o que se hinchan con agua, materiales hidrofílicos o hidrofóbicos, gelatina, aceites, solventes, agua y similares. El portador, diluyente o excipiente particular empleado dependerá de los medios y del propósito para el cual un compuesto de la presente invención esté siendo aplicado. Los solventes son generalmente seleccionados basándose en solventes reconocidos por las personas experimentadas en la técnica como seguros (GRAS) para ser administrados a un mamífero. En general, los solventes seguros son solventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros solventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los solventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilen glicol, polietilen glicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG 300, etc.) y mezclas de los mismos. Las formulaciones también

pueden incluir uno o más tampones, agentes de estabilización, surfactantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsificantes, agentes de suspensión, preservantes, antioxidantes, agentes de opacidad, agentes de deslizamiento, ayudas de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes de perfumería, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos para proveer una presentación elegante del fármaco (*i.e.*, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica de los mismos) o para ayudar en la elaboración del producto farmacéutico (*i.e.*, medicamento).

LAs formulaciones pueden ser preparadas empleando procedimientos de mezcla y de disolución. Por ejemplo, la sustancia fármaco bruto (*i.e.*, el compuesto de la presente invención o la forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, un complejo con un derivado ciclodextrina u otro agente acomplejante)) es disuelto en un solvente adecuado en presencia de uno o más excipientes descritos anteriormente. Un compuesto de la presente invención es típicamente formulado en formas farmacéuticas de dosificación par proveer una dosificación fácilmente controlable del fármaco y permitir al paciente cumplir con el régimen prescrito.

La composición farmacéutica (o formulación) para la aplicación particular puede ser empacada en una diversidad de formas dependiendo del método empleado para la administración del fármaco. De manera general, un, artículo para ser distribuido incluye un contenedor que contiene en su interior la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los contenedores apropiados son bien conocidos por las personas experimentadas en la técnica e incluyen materiales tales como botellas (de plástico y de vidrio), sobres, ampollas, bolsas plásticas, cilindros metálicos, y similares. El contenedor también incluye un ensamble a prueba de violaciones para evitar un acceso indiscreto a los contenidos del paquete. De manera adicional, el contenedor tiene una etiqueta que describe los contenidos del empaque. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.

Las composiciones farmacéuticas de un compuesto de la presente invención pueden ser preparadas para diversas rutas y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) que tiene el grado deseado de pureza puede opcionalmente ser mezclado con diluyentes, portadores excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables (ver, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy* (2005) 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philidelphia, PA), en la forma de una formulación liofilizada, polvo molido, o una solución acuosa. Las composiciones pueden ser preparadas mediante mezclado a temperatura ambiente a un pH apropiado, y a un grado deseado de pureza, con portadores fisiológicamente aceptables, *i.e.*, portadores que no son tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones empleadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero puede estar en el rango desde alrededor de 3 hasta alrededor de 8. La formulación en un tampón acetato a pH 5 es una presentación adecuada.

Un compuesto de esta invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) para ser empleada en este texto es preferentemente estéril. En particular, las composiciones o formulaciones a ser empleadas para administración *in vivo* deben ser estériles. Tal esterilización es fácilmente obtenida mediante filtración a través de membranas de filtración para esterilización.

Un compuesto de la invención comúnmente puede ser almacenado como una composición sólida, como una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

Una composición farmacéutica de la invención será formulada, dosificada y administrada en una manera, *i.e.*, cantidades, concentraciones, esquema, dirección, vehículos y ruta de administración, consistentes con la buena práctica médica. Los factores a ser considerados a este respecto incluyen el trastorno

particular que se esté tratando, el mamífero particular que se esté tratando, la condición clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el método de administración, el esquema de administración, y otros factores conocidos por los médicos practicantes. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" del compuesto a ser administrado será regido por tales consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para evitar, mejorar, o tratar enfermedades que pueden ser caracterizadas por la expresión o por la sobre–expresión de proteínas Bcl–x_L. Preferentemente, tal cantidad es menor que aquella que es tóxica para el huésped.

Como una proposición general, la cantidad farmacéuticamente efectiva inicial de un compuesto inhibidor de la invención administrada de manera parenteral por dosis se encontrará en el rango desde alrededor de 0,01–100 mg/kg, específicamente alrededor de 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, con un rango típico inicial para el compuesto empleado siendo 0,3 a 15 mg/kg/día.

Los diluyentes, portadores, excipientes y estabilizadores aceptables son no tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico y metionina; preservantes (tales como cloruro octadecildimetilbencil aónico; cloruro de hexametonio cloruro; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquil parabenos tales como metil o propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3–pentanol; y m–cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos que alrededor de 10 residuos); proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sucrosa,

manitol, trehalosa o sorbitol; contra–iones formadores de sales tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos Zn–proteína); y/o surfactantes no iónicos tales como TWEEN ™, PLURONICS ™ o polietilenglicol (PEG). Un ingrediente farmacéutico activo de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) también puede estar atrapado en micro–cápsulas preparadas, por ejemplo, by técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, micro–cápsulas de hidroximetilcelulosa o de gelatina y micro–cápsulas poli–(metilmetacilato), respectivamente; en sistemas coloidales de distribución de fármacos, por ejemplo, liposomas, micro–esferas de albúmina, micro–emulsiones, nano–partículas y nano–cápsulas; o en macro–emulsiones. Tales técnicas se divulgan en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy* (2005) 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philidelphia, PA.

Se pueden preparar composiciones de liberación sostenida de un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I). Los ejemplos adecuados de composiciones para liberación sostenida incluyen matrices semi–permeables de polímeros sólidos hidrofóbicos que contienen un compuesto de Fórmula I, matrices que toman cuerpo como artículos con una forma, por ejemplo, películas o micro–cápsulas. Los ejemplos de matrices para la liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2–hidroxieti1–metacrilato), o alcohol polivinílico)), poli–1áctidos (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica número 3.773.919), co–polímeros de ácido 1–glutámico y gamma–eti1–1–glutamato, acetato de etilen–vinilo no degradable, co–polímeros degradables de ácido láctico – ácido glicólico tales como el LUPRON DEPOT ™ (micro–esferas inyectables compuestas de co–polímero de ácido láctico y de ácido glicólico y acetato de leuprolida) y ácido poli–D–(–)–3–hidroxibutírico.

Las composición farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para las rutas de administración detalladas en este texto. de manera conveniente, las

composiciones pueden ser presentadas en formas de dosificación unitarias y pueden ser preparadas mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. En general las técnicas y las formulaciones se encuentran en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy* (2005) 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philidelphia, PA. Tales métodos incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más de los ingredientes accesorios. En general las formulaciones son preparadas llevando a una asociación íntima y uniforme el ingrediente activo con los portadores líquidos o con los portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y a continuación, si es necesario, dándole forma al producto.

Las composiciones farmacéuticas de un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) adecuadas para la administración oral pueden ser preparadas como unidades discretas tales como píldoras, cápsulas, grageas o tabletas cada una conteniendo una cantidad pre–determinada de un compuesto de la invención.

Las tabletas comprimidas pueden ser preparadas mediante la compresión en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma que fluya libremente tal como un polvo o como gránulos, opcionalmente mezclado con un aglomerante, lubricante, diluyente inerte, preservante, agente activo de superficie o agente de dispersión. Las tabletas moldeadas pueden ser preparadas mediante el moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del ingrediente activo en polvo humectado con un diluyente líquido inerte. opcionalmente las tabletas pueden estar recubiertas y opcionalmente son formuladas para proveer una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en ella contenido.

Las tabletas, pastillas para la garganta, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, por

ejemplo, cápsulas de gelatina, jarabes o elíxires pueden ser preparados para uso oral. Las formulaciones de un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) destinadas al uso oral pueden ser preparadas de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica de elaboración de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes de preservación, a fin de proveer una preparación paladeable. Son aceptables las tabletas que contienen el ingrediente activo en la mixtura con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable, que es adecuado para la elaboración de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, fosfato de calcio o de sodio; agentes de granulación y de desintegración, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglomerante, tales como almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricante, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden ser no recubiertas o recubiertas mediante técnicas conocidas incluyendo la micro–encapsulación para retardar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proveer una acción sostenida durante un período de tiempo mayor. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monostearato de glicerilo o distearato de glicerilo por sí solo o con cera.

Para el tratamiento del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones son preferentemente aplicadas como un ungüento tópico o crema que contiene el o los ingredientes activos en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20% peso/ peso. Cuando se formula en un ungüento, el ingrediente activo puede ser empleado ya sea una base de ungüento parafínica o miscible en agua. De manera alternativa, los ingredientes activos pueden ser formulados en una crema con una base para crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base para crema puede incluir un alcohol polihídrico, *i.e.*, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butan 1,3–diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglycol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. De manera deseable las formulaciones tópicas incluyen un compuesto que mejora la absorción o la penetración del ingrediente activo a través de la piel o de otras áreas afectadas. Los ejemplos de tales mejoradotes de la penetración dérmica incluyen dimetil sulfóxido y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención pueden estar constituidas de ingredientes conocidos de una manera conocida. Si bien la fase puede comprender simplemente un emulsificante, es deseable que comprende una mezcla de al menos un emulsificante con una grasa o con un aceite o con tanto una grasa como con un aceite. preferentemente, se incluye un emulsificante hidrofílico junto con un emulsificante lipofílico que actúa como un estabilizante. También se prefiere incluir a la vez tanto un aceite como una grasa. En conjunto el o los emulsificantes con o sin estabilizantes conforman la así llamada cera emulsificante, y la cera en conjunto con el aceite y la grasa conforman la así llamada base emulsificante de ungüento que forma la fase oleosa dispersada de las formulaciones en crema. Los emulsificantes y los estabilizantes de emulsión adecuados para ser empleados en la formulación de la invención incluyen TWEEN ® 60, SPAN ® 80, cetoestearil alcohol, bencil alcohol, miristil alcohol, gliceril mono–estearate y laurel sulfato de sodio.

Las suspensiones acuosas de un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) contienen los materiales activos en una mixtura con los excipientes adecuados para la elaboración de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como una carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanta y goma acacia, y agentes

de dispersión o humectantes tales como fosfatidas de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo, polioxietilen estearato), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetileneoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, polioxietilen sorbitan monooleato). La suspensión acuosa también puede contener uno o más preservantes tales como etil o n–propil p–hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sucrosa o sacarina.

Una composición farmacéutica de un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) puede tomar la forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión inyectable estéril acusa u oleaginosa. Esta suspensión puede ser formulada de acuerdo con la técnica conocida empleando aquellos agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión que han sido mencionados anteriormente. La composición inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente no tóxico aceptable, tal como una solución en 1,3–butanediol o preparada como polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden ser empleados se encuentra agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. De manera adicional, los aceites fijos estériles pueden ser convencionalmente empleados como un solvente o como medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono– o diglicéridos sintéticos. De manera adicional, los ácidos grasos tales como ácido oléico pueden de la misma manera ser empleados en la preparación de los inyectables.

La cantidad de ingrediente activo que puede ser combinada con el material portador para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del

huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una composición de liberación en el tiempo destinada para administración oral en humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg del compuesto materia activa con una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar desde alrededor de 5 hasta alrededor de 95% del total de la composición (peso : peso). La composición farmacéutica puede ser preparada para proveer cantidades que pueden ser medidas fácilmente para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa para infusión intravenosa puede contener desde alrededor de 3 hasta 500 μg del ingrediente activo por mililitro de solución a fin de que pueda tener lugar la infusión de un volumen adecuado a una tasa de alrededor de 30 mL/hr.

Las composiciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que contienen antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor objetivo; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que incluyen agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las composiciones adecuadas para la administración tópica en el ojo también incluyen gotas oculares en las cuales el ingrediente activo es disuelto o suspendido en un portador adecuado, especialmente un solvente acuoso para el ingrediente activo. Preferentemente, el ingrediente activo está presente en tales formulaciones en una concentración de alrededor de 0,5 a 20% peso/ peso, por ejemplo alrededor de 0,5 a 10% peso/ peso, por ejemplo alrededor de 1,5% peso/ peso.

Las composiciones adecuadas para al administración tópica en la boca incluyen pastillas para la garganta que comprenden el ingrediente activo en una base con sabor, frecuentemente incluyendo sucrosa y acacia o tragacanta; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina,

o sucrosa y acacia; y lavados bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

Las composiciones para administración rectal pueden ser presentadas como supositorios con una base adecuada comprendiendo por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.

Las composiciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el rango de 0,1 a 500 micrones (incluyendo tamaños de partícula en un rango entre 0,1 y 500 micrones en incrementos de micrones tales como 0,5, 1, 30 micrones, 35 micrones, etc.), las que son administradas mediante la inhalación rápida a través del pasaje nasal o mediante inhalación a través de la boca de manera que alcancen los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración en aerosol o en polvo seco pueden ser preparadas de acuerdo con métodos convencionales y pueden ser administradas con otros agentes terapéuticos tales como los compuestos empleados hasta ahora para el tratamiento o la profilaxis de los trastornos tal como se describe en este texto.

Las composiciones adecuadas para la administración vaginal pueden ser presentadas como formulaciones para compresas, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles que contienen de manera adicional al ingrediente activo los portadores que son conocidos en la técnica como apropiados.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser empacadas en contenedores de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden ser almacenados en una condición de secado por congelamiento (liofilizados) de manera que sólo requieran la adición de un portador líquido estéril, por ejemplo agua, para su inyección inmediatamente antes del uso. Las

soluciones y suspensión de inyección extemporáneas son preparadas a partir de polvos, gránulos, tabletas y similares estériles como las previamente descritas. Las formulaciones de dosis unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una sub–dosis de la dosis diaria unitaria, tal como se ha descrito en este texto anteriormente, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

La invención provee además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) tal como se ha definido anteriormente en conjunto con un portador veterinario para el mismo. Los portadores veterinarios son materiales útiles para los propósitos de la administración de la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y que son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden ser administradas de manera parenteral, oral, o por cualquier otra ruta que se desee.

IV. Métodos de uso

Los compuestos de la invención (*i.e.*, compuestos de Fórmula I) (o los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos o sales o pro–fármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos) se unen a, e inhiben la actividad de las proteínas anti–apoptóticas de la familia Bcl–2 de proteínas, y en ciertos aspectos, de las proteínas anti–apoptóticas específicas Bcl–x_L; y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades, condiciones y/o trastornos incluyendo, pero sin limitarse a, aquellas enfermedades caracterizadas por la expresión o por la sobre–expresión de las proteínas anti–apoptóticas que son miembro de la familia Bcl–2, y en ciertas presentaciones, aquellas enfermedades caracterizadas por la expresión o por la sobre–expresión de las proteínas Bcl–x_L. En consecuencia, un cierto aspecto de esta invención

incluye un método para el tratamiento de enfermedades o condiciones en un paciente, las que pueden ser caracterizadas por la expresión o por la sobre–expresión de proteínas anti–apoptóticas que son miembros de la familia Bcl–2. En este aspecto, en ciertas presentaciones, la enfermedad o condición es cáncer. Los compuestos de la invención pueden, de manera selectiva, unirse a un sub–grupo de proteínas anti– apoptoticas Bcl–2, por ejemplo, de proteínas Bcl–x_L sobre Bcl–2, Bcl–w o Mcl–1. En ciertas presentaciones, los compuestos de la invención presentan al menos una selectividad de unión de 2–veces, 50–veces, 100–veces, 1000–veces, 10000–veces, 20000–veces, o 30000–veces para unirse a la proteína Bcl–x_L en vez de a la proteína Bcl–2. En ciertas presentaciones, los compuestos de la invención presentan una selectividad de al menos 2–veces, 50–veces, 100–veces, 1000–veces, 10000–veces, 20000–veces, o 30000–veces para unirse a la proteína Bcl–x_L respecto de la proteína Mcl–1. En ciertas presentaciones, los compuestos de la invención presentan una selectividad de al menos 2–veces, 50–veces, 100–veces, 1000–veces, 10000–veces, 20000–veces, o 30000–veces para unirse a la proteína Bcl–x_L respecto de la proteína Bcl–w. En una presentación, el método comprende la administración a un paciente en necesidad de dicha administración, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, (o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal o pro–fármaco farmacéuticamente aceptable del mismo). En otra presentación, la presente invención provee un método para el tratamiento de enfermedades y condiciones en un paciente, las que son caracterizadas por la expresión o por la sobre–expresión de una proteína anti–apoptótica Bcl–x_L, métodos que comprenden la administración a un pciente ade una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, o de una composición farmacéutica del mismo. En un aspecto, dichas composiciones para el tratamiento de enfermedades y condiciones durante las cuales es expresada o sobre–expresada una proteína anti–apoptótica Bcl–x_L, comprenden un excipiente y una cantidad terapéuticamente efectiva de el compuesto de Fórmula I.

También se provee en la invención el uso de un compuesto de la invención, por ejemplo, de Fórmula I, (o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal o pro–fármaco farmacéuticamente aceptable del mismo), en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades y condiciones que se describen en este texto en un paciente que sufre de un tal trastorno.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados por cualquier ruta apropiada a la condición a ser tratada. Las rutas adecuadas incluyen las rutas oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradermal, intratecal y epidural), transdermal, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Para un tratamiento de inmunosupresión local, los compuestos pueden ser administrados mediante administración intralesional, incluyendo perfusión o el contacto de alguna otra manera del injerto con el inhibidor antes del transplante. Se apreciará que la ruta preferida puede variar con por ejemplo la condición del receptor. Cuando el compuesto sea administrado de manera oral, éste puede ser formulado como una píldora, cápsula, tableta, etc., con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Cuando el compuesto sea administrado de manera parenteral, se lo puede formular con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma de dosis unitaria inyectable, según se detalla más adelante.

Una dosis para tratar pacientes humanos puede estar en el rango desde alrededor de 10 mg hasta alrededor de 1000 mg de un compuesto de Fórmula I. Una dosis típica puede ser alrededor de 100 mg hasta alrededor de 300 mg del compuesto. Una dosis puede ser administrada una vez al día (QID), dos veces al día (BID), o más frecuentemente, dependiendo de las propiedades fármaco–cinéticas y fármaco–dinámicas, incluyendo absorción, distribución, metabolismo y excreción del compuesto particular. De manera adicional, los factores de la toxicidad pueden

influenciar el régimen de dosificación y administración. Cuando se administra de manera oral, la píldora, capsula, o tableta pueden ser ingeridas de manera diaria o a una frecuencia menor durante un período de tiempo especificado. El régimen puede ser repetido durante un número de ciclos de terapia.

En otra presentación, la presente invención provee composiciones que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I para el tratamiento de enfermedades o condiciones del crecimiento anormal de células y/o apoptosis desregulada, tales como cáncer, mesotioloma, cáncer de vesícula biliar, cáncer del páncreas, cáncer de la piel, cáncer de la cabeza o del cuello, melanomas cutáneo o intraocular, cáncer de los ovarios, cáncer de mamas, cáncer uterino, carcinoma de los tubos de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma de cervix, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de los huesos, cáncer de los ovarios, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer del estómago, cáncer gastrointestinales (gástrico, colorectal, y duodenal), leucemia linfocítica crónica, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula para–tiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de los tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer testicular, cáncer hépato–celular (hepático y del ducto biliar), tumor primario o secundario del sistema nervioso central, tumor primario o secundario del cerebro, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides de origen en las células T o en las células B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer ovárico, cáncer pulmonar de las células no pequeñas, cáncer de la próstata, cáncer pulmonar de las células pequeñas, cáncer del riñón y de la uréter, carcinoma de células renales, carcinoma del pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma no Hodgkin, tumores del eje de la espina, glioma del tronco cerebral, adenoma pituitario,

cáncer adrenocortical, cáncer de la vesícula biliar, cáncer del bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblasitoma, o una combinación de los mismos.

En otra presentación, la presente invención provee un método para el tratamiento de mesotioloma, cáncer de vesícula biliar, cáncer del páncreas, cáncer de la piel, cáncer de la cabeza o del cuello, melanomas cutáneo o intraocular, cáncer de los ovarios, cáncer de mamas, cáncer uterino, carcinoma de los tubos de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma de cervix, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de los huesos, cáncer de los ovarios, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer del estómago, cáncer gastrointestinales (gástrico, colorectal, y duodenal), leucemia linfocítica crónica, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula para–tiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de los tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer testicular, cáncer hépato–celular (hepático y del ducto biliar), tumor primario o secundario del sistema nervioso central, tumor primario o secundario del cerebro, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides de origen en las células T o en las células B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer ovárico, cáncer pulmonar de las células no pequeñas, cáncer de la próstata, cáncer pulmonar de las células pequeñas, cáncer del riñón y de la uréter, carcinoma de células renales, carcinoma del pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma no Hodgkin, tumores del eje de la espina, glioma del tronco cerebral, adenoma pituitario, cáncer adrenocortical, cáncer de la vesícula biliar, cáncer del bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblasitoma, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores en un paciente, método que comprende la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I.

En aún otra presentación, la presente invención provee métodos para el tratamiento de una enfermedad autoinmune en un mamífero, métodos que comprenden la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que tiene la Fórmula I. La relación de las proteínas Bcl–2 en las enfermedades inmunes u autoinmunes está descrito en Puck, J.M. *et al.*, *Current Allergy and Asthma Reports* 2003, 3, 378–384; Shimazaki, K. *et al.*, *British Journal of Haematology* 2000, 110(3), 584–90; Rengan, R. *et al.*, *Blood* 2000, 95(4), 1283–92; y Holzelova, E. *et al.*, *New England Journal of Medicine* 2004, 351(14), 1409–1418.

Los trastornos autoinmunes incluyen síndrome de inmunodeficiencia adauirida (SIDA), síndrome linfoproliferativo autoinmune, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias, y trombocitopenia, enfermedades agudas o crónicas asociadas con el transplante de órganos, enfermedad de Addison, enfermedades alérgicas, alopecia, alopecia areata, enfermedad ateromatosa/ arteriosclerosis, aterosclerosis, artritis (incluyendo osteoartritis, artritis crónica juvenil, artritis séptica, artritis de Lyme, artritis psoriasica y artritis reactiva), enfermedad autoinmune ampollosa, abetalipoprotemia, enfermedades adquiridas relacionadas con la inmunodeficiencia, enfermedad inmune aguda asociada con el transplante de órganos, acrocianosis adquirida, procesos agudos y crónicos de parásitos o de infecciones, pancreatitis aguda, falla renal aguda, fiebre reumática aguda, mielitis transversal aguda, adenocarcinomas, aerial ectopic beats, síndrome de distrés respiratorio en adultos (agudo), complejo de demencia asociada al SIDA, cirrosis alcohólico, daño del hígado inducido por alcohol, hepatitis inducida por alcohol, conjuntivitis alérgica, dermatitis de contacto alérgica, rinitis alérgica, alergia y asma, rechazo de aloinjertos, deficiencia anti–tripsina alfa–1, enfermedad de Alzheimer, esclerosis amiotrófica lateral, anemia, angina pectoris, espondilitis anquilosqnte asociada con enfermedad a los pulmones, degeneración de las celulas del asta anterior, citotoxicidad mediada por anticuerpos, síndrome

vantifosfolípido, reacciones de hipersensibilidad anti–receptores, aneurismas aórticos y periféricos, disección aórtica, hipertensión arterial, arteriosclerosis, fistula arteriovenosa, artropatía, astenia, asma, ataxia, alergia atópica, fibrilación del atrio (sostenida o paroxismal), aleteo auricular, blocque atrioventricular, hipotiroidismo atrofico autoinmune, anemia autoinmune hemolítica, hepatitis autoinmune, hepatitis autoinmune de tipo 1 (autoinmune clásica o hepatitis lupoide), autoinmune mediated hipoglicaemia mediada de manera autoinmune, trombocitopaenia autoinmune, enfermedad autoinmune de la tiroides, linfoma de las células B, rechazo de transplante de hueso, rechazo de transplante de la médula ósea (BMT), bronquiolitis obliterante, bloqueo de rama, quemaduras, cachexia, arritmias cardíacas, síndrome cardíaco *stun*, tumores cardíacos, cardiomiopatia, respuesta de inflamación al bypass cardiopulmonar, rechazo de transplante de cartilago, degeneraciones corticales del cerebelo, trastornos del cerebelo, taquicqrdiq caótica o multifocal del atrio, trastornos asociados a la quimioterapia, clamidia, coleosatatis, alcoholismo crónico, hepatitis crónica activa, síndrome crónico de fatiga, enfermedad inmune crónica asociada con el transplante de órganos, neumonia eosinofílica crónica, patologías inflamatorias crónicas, candidiasis mucocutana crónica, enfermedades obstructivas pulmonares crónicas (COPD), infección crónica con salicilato, inmunodeficiencia colorectal común variada (hipogammaglobulinaemia común variable), conjuntivitis, enfermedad de los tejidos conectivos enfermedad pulmonar intersticial asociada, dermatitis de contacto, anemia de Coombs hemolítica positiva, enfermedad cardíaca pulmonar (*cor pulmonale*), enfermedad de Creutzfeldt–Jakob, hepatitis autoinmune criptogénica, alveolitis fibrosa criptogénica, sépsis cultivo negativa, fibrosis quística, trastornos asociados a terapia con citoauinas, enfermedad de Crohn, demencia pugilística, enfermedades demielinantes, fiebre hemorrágica del dengue, dermatitis, escleroderma dermatitis, condiciones dermatológicas, enfermedad pulmonar asociada a dermatomiositis/ polimiositis, diabetes, enfermedad diabética arteriosclerótica, diabetes mellitus, enfermedad de ceurpos difusos de Lewy, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía congestiva dilatada,

lupus eritematoso discoide, trastornos de los ganglios basales, coagulación intravascular diseminada, síndrome de Down en la edad media, enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos, hepatitis inducida por fármacos, trastornos del movimiento inducidos por fármacos inducidos por fármacos que bloquean la CNS dopamina, receptores, sensibilidad a fármacos, eczema, encefalomielitis, endocarditis, endocrinopatía, sinovitis enteropática, epiglotitis, infección con el virus de Epstein–Barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidal y cerebelares, linfohistiocitosis hematofagocítica familiar, rechazo del implante fetal del timo, ataxia de Friedreich, trastornos periféricos funcionales arteriales periféricos, infertilidad femenina, fibrosis, enfermedad fibrótica de los pulmones, sépsis fungosa, gangrena gaseosa, úlcera gástrica, arteritis de células gigantes, nefritis glomerular, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, hipotiroidismo autoinmune del bocio goitrous (enfermedad de Hashimoto), artritis gotosa, rechazo al transplante de órganos de cualquier órgano o tejido, enfermedad del implante versus huésped, sépsis gram negativa, sépsis gram positiva, granulomas debidos a organismos intracelulares, infecciones con estreptococos del grupo B (GBS), enfermedad de Grave, enfermedad pulmonar asociada con hemosiderosis, leucemia de las células pilosas, leucemia de las células pilosas, enfermedad de Hallerrorden–Spatz, tioiditis de Hashimoto, fiebre del heno, rechazo del transplante de corazón, hemacromatosis, malignidades hematopoyéticas (leucemia y linfoma), anemia hemolítica, síndrome hemolítico urémico/ púrpura trombolítico trombocitopénico, hemorragía, púrpura de Henoch–Schoenlein, Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, infección con VIH/ neuropatía VIH, enfermedad de Hodgkin, hipoparatiroidismo, corea de Huntington, trastornos de movimiento hiperauinético, reacciones de hyipersensibilidad, pneumonitis hipersensible, hipertiroidismo, trastornos de movimiento hipoquinéicos, evaluación del eje hipotalámico–pituitario–adrenal, enfermedad idiopática de Addison, leucopenia idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, trombocitopenia idiopática, enfermedad idiosincrática del hígado, atrofia espinal muscular infantil, enfermedades infecciosas, inflamación de la aorta, enfermedad inflamatoria de los intestinos,

diabetes mellitus insulino dependiente, pneumonitis interstitial, iridociclitis/ uveitis/ neuritis óptica, daño de isquemia–reperfusion, embolia isquémica, anemia prniciosa juvenil, artritis reumatoide juvenil, atrofia espinal muscular juvenil, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Kawasaki, rechazo del transplante de riñon, legionella, leishmaniasis, lepra, lesiones del sistema cortico–espinal, enfermedad IgA lineal, lipidema, rechazo del transplante de hígado, enfermedad de Lyme, limfedema, enfermedad pulmonar linfocítica infiltrante, malaria, infertilidad masculina idiopática o NOS, histiocitosis maligna, melanoma maligno, meningitis, meningococemia, vasculitis microscópica de los riñones, migraña, trastorno mitocondrial multi–sistemas, enfermedad combinada de los tejidos conectivos, enfermedad pulmonar asociada a enfermedad combinada de los tejidos conectivos, gamopatía monoclonal, mieloma multiple, degeneración de multiples sistemas (Mencel Dejerine–Thomas Shi–Drager y Machado–Joseph), encefalitis mialgica/ enfermedad *Royal Free*, miastenia gravis, vasculitis microscópica de los riñones, micobacteria aviar intracelular, micobacteria tuberculosis, síndrome mielodiplástico, infarto al miocardio, trastornos isquémicos al miocardio, carcinoma nasofaringeal, enfermedad pulmonar crónica neonatal, nefritis, nefrosis, síndrome nefrótico, enfermedades neurodegenerativas, atrofias musculares neurogénicas I, fiebre neutropénica, esteatohepatitis no alcohólica, oclusion de la aort abdominal y de sus ramificaciones, trastornos arteriales oclusivos, rechazo del transplante de órganos, orquitis/ epididimitis, orquitis/ procedimientos de vasectomía reversa, organomegalia, osteoartrosis, osteoporosis, falla de los ovarios, rechazo del transplante del páncreas, enfermedades parasiticas, rechazo del transplante paratiroides, enfermedad de Parkinson, enfermedad inflamatoria pelvica, penfigo vulgar, pénfigo foliáceo, penfigoide, rinitis perenne, enfermedad pericardia, enfermedad aterosclerótica periférica, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, uveitis facogénica, penumonia pneumocistis *carinii*, pneumonia, síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gamopatía monoclonal, y síndrome de cambios en la piel), síndrome post perfusion, síndrome post bombeo, síndrome post– cardiotomía MI, enfermedad

pulmonar intersticial postinfecciosa, falla prematura de los ovarios, cirosis biliar primaria, hepatitis esclerosante primaria, mixoedema primario, hipertensión pulmonar primaria, colangitis esclerosante primaria, vasculitis primaria, parálisis supranuclar progresiva, psoriasis, psoriasis de tipo 1, psoriasis de tipo 2, artropatía psoriasica, hipertensión pulmonar posterior a una enfermedad de los tejidos conectivos, manifestaciones pulmonares de poliarteritis nodosa, enfermedad pulmonar intersticial post inflamación, fibrosis radiante, terapia de radiación, fenómeno y enfermedad de Raynaud, enfermedad de Refsum, taquicardia regular de QRS angosto, enfermedad de Reiter, enfermedad renal NOS, hipertensión renovascular, daño de reperfusión, cardiomiopatía restrictiva, artritis reumatoide asociada a la enfermedad pulmonar intersticial, espondilitis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, escleroderma, córea senil, Demencia senil del tipo del cuerpo de Lewy, síndrome de sépsis, choaue séptico, artropatias seronegativas, *shock*, anemia de las células falciformes, enfermedad de Sjögren asociada a enfermedad pulmonar, síndrome de Sjögren, rechazo de aloinjerto de piel, síndrome de cambios en la piel, rechazo de transplante del intestino delgado, autoinmunidad al esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), ataxia de la espina dorsal, degeneraciones espino–cerebelares, espondiloartropatía, esporádica, deficiencia poliglandular de tipo I esporádica, deficiencia poliglandular de tipo II, enfermedad de Still, miositis streptococal, embolia, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, oftalmia simpatética, síncope, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxis sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, establecimiento sistémico de artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso sistémico asociado a enfermedad pulmonar, esclerosis sistémica, esclerosis sistémica asociada a enfermedad pulmonar intersticial, ALL de células T o FAB, enfermedad de Takayasu/ arteritis, Telangiectasia, enfermedades mediadas por tipo Th2 y por tipo Th1, tromboangitis obliterante, trombocitopenia, tiroiditis, toxicidad, síndrome de *shock* tóxico, transplantes, trauma/ hemorragía, hepatitis autoinmune de tipo–2 (hepatitis de inticuerpos anti–1KM), resistencia a la insulina de tipo B con

acantosis nigricans, reacciones de hipersensibilidad de tipo III, hipersensibilida de tipo IV, artropatía colítica ulcerante, colitis ulcerante, angina inestable, uremia, urosépsis, urticaria, uveitis, enfermedades valvulares del corazón, venas varicosas, vasculitis, enfermedad pulmonar vasculítica difusa, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, enfermedad vitiglio agudo del hígado, infecciones virales y fungales, encefalitis vital/ meningitis aséptica, síndrome vital asociado a hemafagocítico, granulomatosis de Wegener, síndrome de Wernicke–Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xenoinjerto de cualquier órgano o tejido, yersinia y artropatía asociada a salmonella similares.

En una presentación, un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I), o estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal o pro–fármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, es usado como un agente anticancerígeno o como un agente adjunto para el tratamiento de cáncer en una terapia de combinación. Las personas experimentadas en la técnica son capaces de determinar fácilmente si un compuesto candidato puede o no tratar una condición cancerosa para cualquier tipo particular de célula, ya sea por sí sólo o en combinación. En ciertos aspectos de esta presentación, los compuestos de la invención son empleados como un adjunto con otras terapias, incluyendo cirugía convencional, radioterapia y quimioterapia, para el tratamiento de cáncer.

Tales terapias pueden incluir una o más de las siguientes categorías de agentes anti–cáncer: agentes de alquilación, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, anti–metabolitos, anti–mitóticos, anti–proliferativos, inhibidores de aurora quinasa, promotores de apoptosis (por ejemplo, inhibidores de Bcl–x_L, Bcl–w y Bfl–l), activadores de los receptores de la ruta de muerte, inhibidores de Bcr–Abl quinasa, anticuerpos BiTE (*Bi–Specific T cell Engager*, Relacionador bi–específico de células T), modificadores de la respuesta biológica, inhibidores quinasa dependientes de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores ciclooxigenasa–2,

proteínas que se unen a dominios variables duales (DVDs), inhibidores de receptores homólogos de oncogenes virales de leucemia (ErbB2), inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores de proteínas de shock térmico (HSP)–90, inhibidores de histona deacetilasa (HDAC), terapias hormonales, inmunologicals, inhibidores de las proteínas de apoptosis (IAPs) antibióticos de intercalación, inhibidores de quinasa, inhibidores del blanco en mamíferos de rapamicina, inhibidores de quinasas activadas por mitogenos micro ARN regulados por señales extracelulares, proteínas de unión multivalente, fármacos anti–inflamatorios no esteroidales (NSAIDs), inhibidores de poli ADP (adenosin difosfato)–ribosa (PARP) inhibidores, quimioterapéuticos de platino, inhibidores de quinasa similar a polo (Plk), inhibidores de proteosoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de receptores tirosin quinasa, alcaloides vegetales retinoides/ deltoides, ácidos ribonucléicos inhibidores pequeños (siRNAs), inhibidores de topoisomerasa, combinaciones de los mismos y similares.

Los anticuerpos BiTE son anticuerpos bi–específicos que dirigen las células T para que ataquen las células de cáncer mediante la unión simultánea a las dos células. Así la célula T ataca la célula cancerosa objetivo. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT 103) y similares. Sin estar limitados por la teoría, uno de los mecanismos mediante los cuales las células T llevan a cabo la apoptosis de la célula cancerosa objetivo es mediante la exocitosis de componente citolíticos granulares, que incluyen perforina y granzima B. A este respecto, se ha demostrado que Bcl–2 atenúa la inducción de la apoptosis tanto mediante perforina como mediante granzima B. Estos datos sugieren que la inhibición de Bcl–2 podría mejorar los efectos citotóxicos llevados a cabo por las células T cuando están dirigidas a las células cancerosas (V.R. Sutton, D.L. Vaux y J.A. Trapani (1997) *J. of Immunology*. 158 (12): 5783).

Los SiRNAs son moléculas que tienen bases de ARN endógenas o nucleótidos químicamente modificados. Estas modificaciones no evitan la actividad celular, sino que imparten una mayor estabilidad y/o potencia celular aumentada. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen grupos fosforotioato, 2'–deoxinucelótido, ribonucleótidos que contienen 2'–OCH_3–, 2'–F–ribonucleótidos, 2'–metoxietil ribonucleótidos, combinaciones de los mismos y similares. Los siRNA pueden tener largos variables (por ejemplo, 10–200 bps) y estructuras variables (por ejemplo, horquilla, hebras simples/ dobles, protuberancias, muescas/ huecos, no se parejos) y son procesados en las células para proveer silenciamiento activo de genes. Un siRNA (dsRNA) de doble hebra puede tener el mismo número de nucleótidos en cada hebra (extremos romos) o extremos asimétricos (traslapes). El traslape de 1–2 nucleótidos puede estar presente en la hebra en el sentido normal y/o en el sentido inverso, así como estar presente en el extremo 5'– y/o en el extremo 3' de una hebra dada. Por ejemplo, se ha demostrado que los siRNAs que están dirigidos a Mcl–1 tienen un efecto de mejorar la actividad de ABT–263, (*i.e.*, 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) o ABT–737 (*i.e.*, 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) en múltiples líneas de células tumorales (Tse *et. al.* (2008) *Cancer Research.* 68(9): 3421 y las referencias que allí se citan).

Las proteínas de unión multivalente son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Las proteínas de unión multivalente son ingeniadas para tener tres o más sitios de unión a antígeno y en general son anticuerpos de origen no natural. El término "proteína de unión multiespecífica" significa una proteína de unión que es capaz de unirse a dos o más objetivos relacionados o no relacionados. Las proteínas de unión de dominio variable dual (DVD) son proteínas de unión tetravalentes o multivalentes que comprenden dos o

más sitios de unión a antígeno. Tales DVDs pueden ser monoespecíficas (*i.e.*, capaces de unirse a un antígeno) o multiespecíficas (*i.e.*, capaces de unirse a dos o más antígenos). Las proteínas de unión DVD que comprenden dos polipéptidos DVD de cadena pesada y dos polipéptidos DVD de cadena liviana son referidos como IG's DVD. Cada mitad de un Ig DVD comprenden un polipéptido DVD de cadena pesada, un polipéptido DVD de cadena liviana y dos sitios de unión de antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena liviana con un total de 6 CDRs involucrados en la unión de antígeno por sitio de unión a antígeno.

Los agntes de alquilación incluyen altretamina, AMD–473 , AP–5280, apaziquona, bendamustine, brostalicina, busulfan, carboquona, carmustine (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINE® (laromustine, VNP 4010 IM), ciclofosfamida, decarbazina, estramustine, fotemustine, glufosfamide, ifosfamide, KW–2170, lomustine (CCNU), mafosfamide, melfalan, mitobronitol, mitolactol, nimustine, (mostaza nitrógeno N–óxido, ranimustine, temozolomide, tiotepa, TREANDA® (bendamustine), treosulfan, rofosfamide y similares.

Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores de receptores específicos al endotelio de tirosin quinasa (Tie–2), inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor del factor 2 de crecimiento insulina (IGFR–2), inhibidores de la matriz metaloproteinasa–2 (MMP–2), inhibidores de la matriz metaloproteinasa–9 (MMP–9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGFR), análogos de trombospondina, inhibidores del receptor de tirosin quinasa del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR) y similares.

Los antimetabolitos incluyen ALIMTA® (pemetrexed disodio, LY231514, MTA), 5–azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, citarabina ocfosfato, citosin arabinosida, decitabina,

deferoxamina, doxifluridina, eflornitina, EICAR (5–etini1–1–β–D–ribofuranosilimidazo1–4–carboxamida), enocitabina, etnilcitidina, fludarabina, 5–fluorouracilo sólo o en combinación con leucovorin, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxiurea, ALKERAN® (melfalan), mercaptopurina, 6–mercaptopurina ribosida, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatin, raltitrexed, Ribavirin, triapina, trimetrexato, S–1, tiazofurin, tegafur, TS–1, vidarabina, UFT y similares.

Los inhibidores de aurora quinasa incluyen AZD–1152, MLN–8054, VX–680 y similares.

Los inhibidores de las proteínas de la familia Bcl–2 incluyen AT– 101 ((–)gossypol), GENASENSE® (G3139 u oblimersen (oligonucelótido que está dirigido al antisentido de 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–(((IR)–3–(morfolin–4–il)–1–((fenilsulfanil)metil)propil)amino)–3–((trifluorometil)sulfonil)bencensulfonamida (ABT–263), GX–070 (obatoclax) y similares.

Los inhibidores de Bcr–Abl quinasa incluyen DASATINIB® (BMS–354825), GLEEVEC® (imatinib) y similares.

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.

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–sulfamoilfeni1–1H–pirrol), MK–663 (etoricoxib), NS–398, parecoxib, RS–57067, SC–58125, SD–8381, SVT–2016, S–2474, T–614, VIOXX® (rofecoxib) y similares.

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

Los receptores de ErbB2 receptor inhibidores incluyen CP–724–714, CI–1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK–165, GW–572016 (ionafarnib), GW–282974, EKB–569, PI–166, dHER2 (vacuna HER2), APC–8024 (vacuna HER–2), anticuerpo bi–específico anti–HER/2neu, B7.her2IgG3, anticuerpos bi–específicos trifuncionales AS HER2, mAB AR–209, mAB 2B–1 y similares.

Los inhibidores de histona deacetilasa incluyen depsipeptida, LAQ–824, MS–275, trapoxin, ácido hidroxámico suberoilanilida (SAHA), TSA, ácido valpróico y similares.

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

Los activadores de los receptores de la ruta de muerte incluyen TRAILO, anticuerpos u otros agentes que están dirigidos contra los receptores de muerte (por ejemplo, DR4 y DR5) tales como Apomab, conatumumab, ETR2–ST01, GDC0145, lexatumumab, HGS–1029, LBY–135, PRO– 1762 y trastuzumab.

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

Los inhibidores de mTOR incluyen AP–23573, CCI–779, everolimus, RAD–001, rapamycin, temsirolimus y similares.

Los fármacos anti–inflamatorios no esteroidales incluyen AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (quetoprofeno), RELAFEN® (nabumetone), FELDENE® (piroxicam), crema de ibuprofeno, ALEVE® (naproxen) y NAPROSYN® (naproxen), VOLTAREN® (diclofenaco), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetin), LODINE® (etodolac), TORADOL® (quetorolac), DYAPRO (oxaprozin) y similares.

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

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

Los inhibidores similares a quinasa Polo incluyen BI–2536 y similares.

Los análogos de trombospondina incluyen ABT–510, ABT–567, ABT–898, TSP–I y similares.

Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN® (bevacizumab), ABT–869, AEE–788, ANGIOZYME™ (un ribozoma que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) y Chiron, (Emeryville, CA)) , axitinib (AG– 13736), AZD–2171, CP–547,632, IM–862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43–9006), pazopanib (GW–786034), vatalanib (PTK–787, ZK–

222584), SUTENT® (sunitinib, SU–11248), VEGF trap, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD–6474) y similares.

Los antibióticos incluyen antibióticos de intercalación aclarubicin, actinomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorubicina liposomal), elsamitrucina, epirbucina, glarbuicina, ZAVEDOS® (idarubicina), mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebecamicina, stimalamer, estreptozocina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina y similares.

Los inhibidores de topoisomerasa incluyen aclarubicina, 9–aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecan, BN–80915, CAMPTOSAR® (clorhidrato de irinotecan), camptotecina, CARDIOXANO® (dexrazoxina), diflomotecan, edotecarina, ELLENCE® o PHARMORUBICIN® (epirubicina), etoposida, exatecan, 10–hidroxicamptotecina, gimatecan, lurtotecan, mitoxantron, oratecina, pirarbucina, pixantron, rubitecan, sobuzoxano, SN–38, tafluposida, topotecan y similares.

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

Las terapias hormonales incluyen ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN (exemestan), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamide), CETROTIDE® (cetrorelix), degarelix, deslorelina, DESOPAN® (trilostan), dexametasona, DROGENIL® (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), AFEMA™ (fadrozol), FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA® (letrozol), formestan, glucocorticoides, HECTOROL® (doxercalciferol), RENAGEL® (sevelamer carbonato), lasofoxifeno,

acetato de leuprolida, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrato de tamoxifeno), PLENAXIS™ (abarelix), prednisona, PROPECIA® (finasterida), rilostan, SUPREFACT® (buserelin), TRELSTAR® (hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS® (implante de histrelina), VETORYL® (trilostan o modrastan), ZOLADEX® (fosrelin, goserelin) y similares.

Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB 1089, CB 1093), lexacalcitrol (KH 1060), fenretinida, PANRETIN® (aliretinoina), ATRAGEN® (tretinoina liposomal), TARGRETIN® (bexaroteno), LGD– 1550 y similares.

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

Los alcaloides vegetales incluyen, pero no están limitados a, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

Los inhibidores de proteasoma incluyen VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI–0052, PR–171 y similares.

Los ejemplos de inmunológicos incluyen interferones y otros agentes mejoradores de la inmunidad. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa–2a, interferón alfa–2b, interferón beta, interferón gama–Ia, ACTIMMUNE® (interferón gama–Ib), o interferón gama–nl, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE® ,(IFN–α), BAM–002 (glutation oxidado), BEROMUN® (tasonermina), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno 4 linfocito citotóxico), decarbazina, denileuquin, epratuzumab, GRANOCYTE (lenograstim), lentinan, leukocyte alpha interferón, imiquimod, MDX–OIO (anti–CTLA–4), melanoma vaccine, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG(TM) (gemtuzumab ozogamicin), NEUPOGEN®

(filgrastim), OncoVAC–CL, OVAREX® (oregovomab), pemtumomab (Y–muHMFGI), PROVENGE® (sipuleuce1–T), sargaramostim, sizofilan, teceleuquin, THERACYS® (Bacillus Calmette–Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z–100 (substancia específica de Maruyama (SSM)), WF–10 (tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleuquin), ZADAXIN® (timalfasin), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y–Ibritumomab tiuxetano) y similares.

Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivientes o respuestas biológicas, tales como la sobrevivencia, crecimiento o diferenciación de los tejidos celulares para dirigirlos hacia tener una actividad anti–tumoral e incluyen krestin, lentinan, sizofiran, picibanilo PF–3512676 (CpG–8954), ubenimex y similares.

Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (ara C o Arabinoside C), citosina arabinosida, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5–FU (5–fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATIL™ (triacetiluridine troxacitabina) y similares.

Los análogos de purina incluyen LANVIS® (tioguanina) y PURI–NETOL® (mercaptopurina).

Los atentes antimitóticos incluyen batabulin, epotilona D (KOS–862), N–(2–((4–hidroxifenil)amino)piridin–3–il)–4–metoxibencensulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilone, XRP–9881 (larotaxel), vinflunine, ZK–EPO (epotilona sintética) y similares.

Los compuestos de esta invención también pueden ser empleados como radiosensibilizadores que mejoran la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de

radioterapia incluyen radioterapia de rayo externo, teleterapia, braquiterapia y ratioterapia de fuente sellada, no sellada y similares.

De manera adicional, los compuestos que tienen la Fórmula I pueden ser combinados con otros agentes quimiterapéuticos tales como ABRAXANE™ (ABI–007), ABT–100 (inhibidor de farnesil transferasa), ADVEXIN® (vacuna Ad5CMV–p53), ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (ácido pamidrónico), arglabin, 1–asparaginasa, atamestano (1–metil–3,17–diona–androsta–1,4–dieno), AVAGE® (tazaroteno), AVE–8062 (derivado de combreastatina) BEC2 (mitumomab), cachectina o cachexina (factor de necrosis de timores), canvaxina (vacuna), CEAVAC® (vacuna cáncer), CELEUK® (celmoleuquina), CEPLENE® (histamina dihidrocloruro), CERVARIX® vacuna contra el papilomavirus humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorubicina); O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CYPAT™ (ciproteron acetato), combrestatina A4P, DAB(389)EGF (domonios catalítico y de traslocación de la toxina de la difteria fusionada vía un enlazante His–Ala al factor de crecimiento epidérmico humano) o TransMID–107R™ (toxinas de la difteria), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6–dimetilxantenona–4–acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de squalamina), DIMERICINE® (T4N5 loción en liposoma), discodermolida, DX–8951f (exatecan mesilato), enzastaurina, EPO906 (epitilona B), GARDASILO® (vacuna recombinante de virus de papiloma humano cuadrivalente (Tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (conjugado de gangliosida (vacuna), GVAX® (vacuna contra el cáncer de la prostata), halofuginona, histerelina, hidroxicarbamida, ácido ibandrónico, IGN–101, I1–13–PE38, I1–13–PE38QQR (cintredequin besudotox), exotoxina de I1–13–pseudomonas, interferón–α, interferón–γ, JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), lonafarnib, 5,10–metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT® (AE–941), NEUTREXIN® (gluconato trimetrexato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa),

ONCOPHAGE® (tratamiento de vacuna contra el melanoma), ONCOVAX® (vacuna I1–2), ORATHECIN™ (rubitecan), OSIDEM® (fármaco para células basado en anticuerpo), OVAREX® MAb (anticuerpo monoclonal de murino), paclitaxel, PANDIMEX™ (aglicon saponins de ginseng que comprende 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®–VF (vacuna contra el cáncer en investigación), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazina, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotida), SORIATANE® (acitretina), staurosporina (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), TAXOPREXIN® (DHA–paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn–KLH), timitaq (2–amino–3,4–dihidro–6–metil–4–oxo–5–(4–piridiltio)quinazolina dihidrocloruro), TNFERADE™ (adenovector: portador de ADN que contiene el gen para el factor–α del tumor de necrosis), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentan), tretinoina (Retin–A), tetrandrina, TRISENOX® (trióxido de arsénico), VIRULIZIN® , ukrain (derivado de alcaloides de la mayor de las plantas celandina), vitaxin (anticuerpo anti–alphavbeta3), XCYTRIN® (motexafm gadolinio), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedina), ZD–6126, ZINECARD® (dexrazoxano), ZOMETA® (ácido zolendrónico), zorubicin y similares.

La terapia de combinación puede ser administrada como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administre de manera secuencial, la combinación puede ser administrada en dos o más administraciones. La administración combinada incluye co-administración, empleando formulaciones separadas o una única formulación farmacéutica, y la administración consecutiva en cualquier orden, en donde preferentemente hay un período de tiempo durante el cual ambos (o todos) los agentes ejercen de manera simultánea sus actividades biológicas.

En consecuencia, en otra presentación, la presente invención provee composiciones para el tratamiento de enfermedades en un paciente, enfermedades durante las cuales se expresa, o se sobre–expresa una proteína anti–apoptótica Bcl–x_L, composiciones que comprenden un excipiente y una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula I y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente terapéutico adicional o de más de un agente terapéutico adicional.

En otra presentación, la presente invención provee métodos para el tratamiento de enfermedades en un paciente, enfermedades durante las cuales se expresa o se sobre–expresa una proteína anti–apoptótica Bcl–x_L, métodos que comprenden la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I y de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente terapéutico adicional o de más que un agente terapéutico adicional.

En otra presentación, la presente invención provee métodos para el tratamiento de mesotioloma, cáncer de vesícula biliar, cáncer del páncreas, cáncer de la piel, cáncer de la cabeza o del cuello, melanomas cutáneo o intraocular, cáncer de los ovarios, cáncer de mamas, cáncer uterino, carcinoma de los tubos de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma de cervix, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de los huesos, cáncer de los ovarios, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer del estómago, cáncer gastrointestinales (gástrico, colorectal, y duodenal), leucemia linfocítica crónica, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula para–tiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de los tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer testicular, cáncer hépato–celular (hepático y del ducto biliar), tumor primario o secundario del sistema nervioso central, tumor primario o secundario del cerebro, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, leucemia linfoblástica,

linfoma folicular, malignidades linfoides de origen en las células T o en las células B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer ovárico, cáncer pulmonar de las células no pequeñas, cáncer de la próstata, cáncer pulmonar de las células pequeñas, cáncer del riñón y de la uréter, carcinoma de células renales, carcinoma del pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma no Hodgkin, tumores del eje de la espina, glioma del tronco cerebral, adenoma pituitario, cáncer adrenocortical, cáncer de la vesícula biliar, cáncer del bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblasitoma, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores en un paciente, métodos que comprenden la administración a los mismos de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, o de una composición farmacéutica del mismo y uno o más de uno de etoposida vincristina CHOP, rituximab, rapamicina, R–CHOP o bortezomib.

Las dosificaciones adecuadas para cualquiera de los agentes co–administrados anteriores son aquellas empleadas actualmente y pueden ser disminuidas debido a la acción combinada (sinergía) del nuevo agente identificado y de otros agentes quimioterapéuticos o tratamientos.

La terapia de combinación puede proveer sinergía y demostrarse sinergística, *i.e.*, el efecto obtenido cuando los ingredientes activos son empleados en conjunto es mayor que la suma de los efectos que resulta del uso de los compuestos por separado. Un efecto sinergístico puede ser obtenido cuando los ingredientes activos son: (1) co–formulados y administrados o provistos de manera simultánea en una formulación de dosificación unitaria; (2) provistos mediante alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por otro régimen. Cuando se proveen en una terapia de alternancia, un efecto sinergístico puede ser obtenido cuando los compuestos son administrados o provistos de manera secuencial, por ejemplo, mediante inyecciones diferentes en jeringas separadas, píldoras o cápsulas separadas o en infusiones separadas. En general, durante la terapia de

alternancia, una dosificación efectiva de cada ingrediente activo es administrada de manera secuencial, *i.e.*, de manera serial, mientras que en la terapia de combinación, las dosificaciones efectivas de dos o más ingredientes activos son administradas en conjunto.

En aún otra presentación, la presente invención provee métodos para el tratamiento de enfermedades o condiciones causadas por, exacerbadas por, o resultantes del exceso de, o de una activación no deseada de las plaquetas en un paciente, método que comprende la administración al mismo de un compuesto de Fórmula I, o de una composición farmacéutica del mismo.

Las enfermedades causadas o exacerbadas por un exceso de, o por la activación no deseada de las plaquetas incluyen, pero no están limitados a, trombocitemia esencial, policitemia vera, leucemia mielógena aguda M7, restenosis, enfermedad cardiovascular, terapia antiplaqueta perioperativa, trombos asociados a aparatos y complications asociadas a los mismos, y similares. La relación de las plaquetas en trombocitemia esencial ha sido informada en *Seminars in Hematology* (2005), 42(4), 230– 238 y también en *New Eng. J. Med.*, 2005, 353:1, 33–45. La relación de las plaquetas en policitemia vera está informada en *Seminars in Thrombosis and Hemostatis* (2006), 32(3), 267–275. La relación de las plaquetas en restenosis está informada en *Journal of Clinical Pathology* (2006), 59(3), 232–239. La relación de las plaquetas en la enfermedad cardiovascular está informada en *International Journal of Clinical Practice* (2003), 57(10), 898–905. La relación de las plaquetas en la terapia antiplaqueta perioperativa está informada en *Journal of Thrombosis Thrombolysis*. Las enfermedades o condiciones que resultan de niveles elevados de plaquetas incluyen sangramiento, trombosis u otras complicaciones tromboembólicas, el inicio o el empeoramiento de otras enfermedades o trastornos de la sangre, tales como el síndrome de la "plaqueta que se adhiere".

En una presentación, la presente invención provee métodos para la reducción del número de plaquetas en un paciente, y el tratamiento de condiciones y enfermedades pro–trombóticas que están caracterizadas por un exceso de, o de una activación no deseada de las plaquetas, mediante la administración a dicho paciente de un compuesto de Fórmula I.

En otra presentación, la presente invención provee métodos para el tratamiento de trombocitemia esencial en un paciente, método que comprende la administración al mismo de un compuesto de Fórmula I. En ciertos aspectos de esta presentación, en una presentación, la presente invención provee un método para reducir el número de plaquetas en un paciente y el tratamiento de trombocitemia esencial.

En otra presentación, la presente invención provee métodos para el tratamiento de policitemia vera en un paciente, método que comprende la administración al mismo de un compuesto de Fórmula I que inhibe la actividad una proteína miembro de la familia Bcl–x_L. En ciertos aspectos de esta presentación, en una presentación, la presente invención provee métodos para la reducción del número de plaquetas en un paciente y el tratamiento de policitemia vera.

En ciertos aspectos, un compuesto o composición farmacéutica empleada en cada uno de los métodos de la invención descritos anteriormente es un compuesto seleccionado de entre la Tabla 1, o una composición farmacéutica que comprenden un compuesto seleccionado de la Tabla 1.

En ciertos aspectos, la presente solicitud provee el uso de un compuesto tal como se describe en este texto (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I), o estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o una sal o pro–fármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, para el tratamiento de una enfermedad o condición. Las enfermedades y condiciones ejemplificatorias

incluyen, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades o condiciones causadas, exacerbadas por o que resultan de un exceso de, o de la activación no deseada de las plaquetas discutida anteriormente, cualquiera de los cánceres discutidos anteriormente, o cualquiera de las enfermedades autoinmunes discutidas anteriormente. En ciertas presentaciones de los usos que se proveen, el compuesto (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I), o estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o una sal o pro–fármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos es empleado por sí solo. En otras presentaciones, el compuesto (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I), o estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal o pro–fármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, es empleado como parte de una terapia de combinación tal como se discute anteriormente.

Los ejemplos a continuación se proveen simplemente para ilustrar la invención. Los ejemplos que se proveen no deben ser interpretados para limitar la invención reivindicada en ninguna forma.

V. Ejemplos

En los ejemplos descritos a continuación, salvo que se indique de otra manera, todas las temperaturas son expresadas en grados Celsius. Los reactivos son adquiridos desde proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y son empleados sin mayor purificación salvo que se indique de otra manera. Las reacciones presentadas a continuación son llevadas a cabo en general bajo presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (salvo que se indique de otra manera) en solventes anhidros, y los balones de reacción son típicamente cerrados con una goma septum para la introducción de sustratos y reactivos usando una jeringa. Los aparatos de vidrio son secados en horno y/o con calor. La cromatografía de columna es llevada a cabo en un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) que tiene una columna de sílica

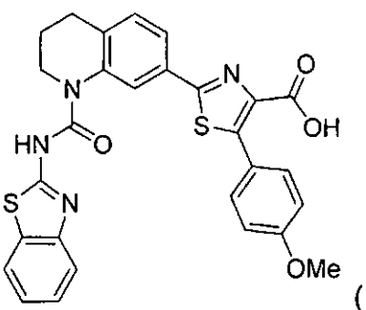
gel o un cartucho sílica SEP PAK(R) (Aguas) o un sistema de cromatografía ISCO (Fabricante: Teledyne ISCO) que tiene una columna de sílica gel, o de manera manual usando una columna de vidrio siguiendo en general las técnicas descritas en W.C. Still (ver, Still, W. C; Kahn, M.; Mitra, A. *J Org. Chem.* 1978, 43(14), 2923–2925). Los espectros ^{1}H RMN son registrados en un instrumento Varian o similar operando a 300 ó 400 MHz. Los espectros ^{1}H RMN se obtienen en soluciones de $CDCl_3$ deuterizado d_6–DMSO, CH_3OD o d_6–acetona (informados en ppm). Cuando se informan multiplicidades, se emplean las siguientes convenciones: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (amplio), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Cuando se presentan las constantes de acoplamiento, estas se informan en Hertz (Hz). Cuando es posible, la formación de los productos en la mezcla de reacción es controlada mediante LC/MS, llevada a cabo ya sea en un Agilent 1200 Series LC acoplado con un espectrómetro de masa cuadripolar 6140 usando una columna Supelco Ascentis Express C18 con un gradiente lineal de 5%–95% de acetonitrilo/ agua (con 0,1% de ácido trifluoroacético en cada fase móvil) en 1,4 minutos y sostenido a 95% durante 0,3 minutos, o en un PE Sciex API 150 EX usando una columna C18 Phenomenex DNYC monolítica con un gradiente lineal de 5%–95% de acetonitrilo/ agua (con 0,1% de ácido trifluoroacético en cada fase móvil) en 5 minutos y sostenida a 95% durante 1 minuto, o en un sistema similar.

Todas las abreviaciones empleadas para describir los reactivos, las condiciones de reacción o el equipamiento empleado son consistentes con las definiciones presentadas en la "Lista de abreviaturas y acrónimos estándar" publicada anualmente por el *Journal of Organic Chemistry* (una publicación de la *American Chemical Society*). Las siguientes abreviaturas son empleadas en este texto y tienen el significado indicado a continuación: rt = temperatura ambiente, DMAP = 2,6–dimetilaminopiridina; DCM = diclorometano, THF = tetrahidrofurano, TEA = trietilamina, EtOAc = acetato de etilo, TFA = ácido trifluoroacético, LC/MS = cromatografía de masa/ espectroscopía de masa, APCI = ionización química a

presión ambiental, DCI = ionización por desorción química, MS = espectroscopía de masa, MeOH = metanol, DMA = N,N–dimetilacetamida, EtOH = etanol, Hex = hexano(s), ESI = ionización de electro aerosol, PMB = parametoxibencilo, PE = éter de petróleo, DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo, DMF = N,N–dimetilformamida, DCE = dicloroetano y Et3N = trietilamina.

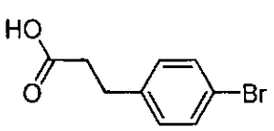
Ejemplo 1

Síntesis de ácido 2–(1–(benzo[*d*]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(4–metoxifenil)tiazol–4–carboxílico (1):



(1)

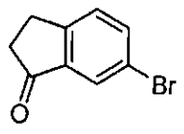
Etapa 1: Preparación de ácido 3–(4–bromofenil)propanóico (1A).



(1A)

Se disuelven 2,2–dimetil–[l,3]dioxano–4,6–diona (120 g, 0,84 mol) y 4–bromo–benzaldehído (153,4 g, 0,84 mol) en 300 mL de TEA y ácido acético. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante toda la noche. En ese punto, la mezcla de reacción es disuelta con agua (4 L) y es acidificada con HCl 6 M (1 L) hasta pH = 2. El sólido precipitado es retirado mediante filtración y es lavado con HCl diluido, y a continuación disuelto en una solución al 5% de $NaHCO_3$. La solución acuosa salobre es lavada con éter (4 x 500 mL), es filtrada y es acidificada con HCl diluido. Entonces es filtrada y secada bajo vacío para proveer 100 g (67%) del producto deseado ácido 3–(4–bromofenil)propanóico (IA): ^1H RMN (DMSO–d_6, 400 MHz), δ 2,5 (m, 2H), 2,8(m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 12,2 (s, 1H).

Etapa 2: Preparación de 6–bromo–2,3–dihidro–1H–inden–1–ona (1B).

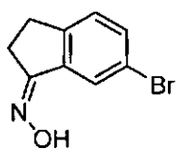


(1B)

Se disuelve ácido 3–(4–Bromofenil)propiónico (1A) (34,5 g, 0,15 mmol) en 40 mL de $SOCl_2$ y la mezcla se somete a reflujo durante 90 minutos. En ese punto, el solvente es retirado bajo presión reducida para proveer de manera cuantitativa cloruro de 3–(4– bromofenil)propionilo, el que es llevado a la siguiente etapa de manera inmediata.

Se diseuelve cloruro de 3–(4–Bromofenil)propionilo (36,9 g, 0,15 mol) en 300 mL de DCM y se agrega $AlCl_3$ (23,76 g ,0,18 mol) lentamente. Al completarse la reacción, la mezcla es calentada hasta 40 °C y es sometida a reflujo durante 90 minutos y entonces es vertida en hielo. Se agrega solución acuosa de HCl diluido y la mezcla es extractada con éter de dietilo. La fase orgánica es lavada con solución acuosa de HCl 2 M, agua y solución salina. El producto es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con PE: EA (20: 1) para obtener un sólido café pálido. Después de retirar el solvente bajo vacío, se obtienen 23 g (75%) del producto deseado 6–bromo–2,3–dihidro–1H–inden–1–ona (IB): ^{1}H RMN (DMSO–d_6, 400 MHz) δ 2,6 (m, 2H), 3,1(m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,85 (m, 1H).

Etapa 3: Preparación de oxima de (Z)–6–bromo–2,3–dihidro–1H–inden–1–ona (1C).

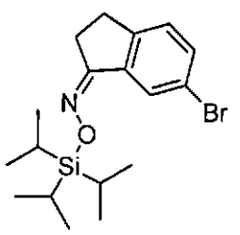


(1C)

A una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina (12,15 g, 142,95 mmol, 1,5 eq) en 200 mL de etanol absoluto se agrega acetato de potasio (14 g, 142,95 mmol,

1,5 eq) seguido por 6–bromo–2,3–dihidro–1H–inden–1–ona (1B) (20 g, 95,3 mmol). La mezcla de reacción es calentada hasta reflujo durante una hora (TLC 6: 1 Hexanos/EtOAc muestra que el compuesto deseado (1C) es consistente con la cetona inicial mediante TLC). La mezcla de reacción es entonces concentrada. Se agrega agua al residuo y el precipitado es recolectado mediante filtración. Los sólidos son lavados con agua y son secados para proveer 11,5 g (89%) del producto deseado oxima (Z)–6–bromo–2,3–dihidro–1H–inden–1–ona oxime (1C): ^{1}H–NMR (DMSO–d_6, 400 MHz): δ 2,7 (m, 2H), 2,9(m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,45(m,lH), 7,6(s, 1H), 11,05(s, 1H).

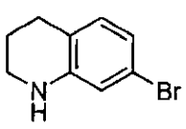
Etapa 4: Preparación de oxima (Z)–6–bromo–2,3–dihidro–1H–inden–1–ona O–triisopropilsilil (1D).



(1D)

Una solución de imidazol (11 g, 162 mmol) en 100 mL de DMC seco se agrega gota a gota a una solución de oxima (Z)–6–bromo–2,3–dihidro–1H–inden–1–ona (1C) (18,2 g, 81 mmol) y cloruro de triisopropilsililo (23,3 g, 121,5 mmol) en solución en 40 mL de DMC seco. La mezcla de reacción es agitada durante 16 horas a temperatura ambiente. A continuación es filtrada para retirar el precipitado y el filtrado es concentrado bajo vacío. El material crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel para proveer oxima (Z)–6– bromo–2,3–dihidro–1H–inden–1–ona O–triisopropilsilil (1D). El producto crudo es llevado a la etapa siguiente inmediatamente.

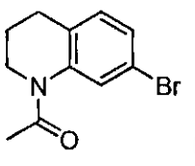
Etapa 5: Preparación de 7–bromo–1,2,3,4–tetrahidroquinolina (1E).



(1E)

Se agrega BF_3–Et_2O (49,2 g, 56,7 mL, 346,2 mmol) a una solución de oxima (Z)–6–bromo–2,3–dihidro–1H–inden–1–ona O–triisopropilsilil (ID) (66 g, 173,1 mmol) en 400 mL de Et_2O seco. A continuación se agrega Me_2S–BH_3 (31,5 g, 39,48 mL 415,5 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción es calentada hasta reflujo durante 48 horas (seguido por TLC 100% éter de petróleo hasta la desaparición completa de las materias primas). La mezcla es enfriada hasta 0 °C y vertida en hielo/ agua cuidadosamente, seguido por 60 mL una solución 1:1 de agua/ HCl concentrado. Esta mezcla de reacción es calentada hasta 70 °C durante 80 minutos y entonces es dejada enfriar hasta temperatura ambiente y es agitada durante 3,5 horas, lavada con Et_2O. El pH de la fase acuosa remanente es ajustado a pH > 10 con NaOH 5 M y es extractada tres veces con Et_2O. Las fases orgánicas combinadas son lavadas con solución salina y secadas empleando K_2CO_3. El material crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de PE:EtOAc (100:1) para proveer 11,2 g (31%) del producto deseado 7–bromo–1,2,3,4–tetrahidroquinolina (IE): ^{1}H–RMN (DMSO–d_6, 400 MHz): δ l,7 (m, 2H), 2,6(m, 2H), 3,15(m, 2H), 5,9(s, 1H), 6,45(m, 1H), 6,55(m, 1H), 6,75(m, 1H), LC/MS (APCI): m/z 211,7 (M + H).

Etapa 6: Preparación de 1 –(7–bromo–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–il)etanona (1F).

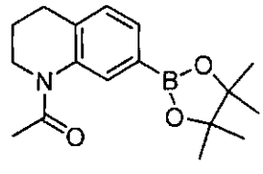


(1F)

A 7–bromo–1,2,3,4–tetrahidroquinolina (1E) (1,0 g, 4,7 mmol) en DCM (30 mL) se agrega TEA (1,6 mL, 12 mmol), anhídrido acético (1,1 mL, 12 mmol), y piridina (1,0 mL, 10,0 mmol). Se permite que la reacción se agite a temperatura ambiente durante 24 horas mientras se controla mediante LCMS. A la mezcla de reacción se agrega TEA (1,6 mL, 12 mmol), anhídrido acético (1,1 mL, 12,0 mmol), y piridina (1,0 mL, 10 mmol). Se permite que la reacción se agite a temperatura ambiente

durante 24 horas. La mezcla de reacción es concentrada bajo presión reducida. El residuo crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de EtOAc en Hexanos para proveer 1,09 g (91%) del producto deseado 1–(7–bromo–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–il)etanona (1F): LC/MS (APCI): m/z 255,7 (M + H).

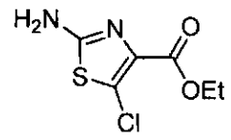
Etapa 7: Preparación de 1–(7–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–il)etanona (1G).



(1G)

A 1–(7–bromo–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–il)etanona (1F) (6,0 g, 24 mmol), acetato de potasio (4,63 g, 47 mmol), bis(trifenilfosfina)paladio(II) cloruro (1,66 g, 4,7 mmol), y éster de bispinacol boronato (7,79 g, 31 mmol) se agrega tolueno (100 mL). Se burbujea nitrógeno a través la mezcla de reacción durante 5 minutos. La reacción es calentada hasta 100 °C y es agitada durante toda la noche. La mezcla de reacción es enfriada hasta temperatura ambiente, es diluida con EtOAc, es filtrada a través de Celite, y es concentrada bajo presión reducida. El residuo crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de 0 a 80% de EtOAc en Hexanos para proveer 7,1 g (100%) del producto deseado 1–(7–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–il)etanona (IG): LC/MS (APCI): m/z 301,0 (M + H).

Etapa 8: Preparación de etil 2–amino–5–clorotiazol–4–carboxilato (1H).

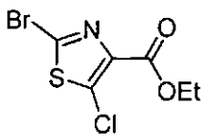


(1H)

Se combina etil 2–aminotiazol–4–carboxilato (4,72 g, 27,4 mmol) con N–clorosuccinimida (4,0 g, 30 mmol) y se disuelve en acetonitrilo (50 mL). La mezcla

es calentada a reflujo moderado (> 81,5 °C) durante 5 horas. Subsecuentemente, el balón es enfriado hasta temperatura ambiente y se agrega carbón decolorante a la mezcla que es diluida aún más con EtOAc. La pasta resultante es filtrada a través de un taco de sílica y es concentrada bajo presión reducida para proveer 5,57 g (98%) del producto deseado etil 2–amino–5–clorotiazol–4–carboxilato (1 H). Los datos analíticos sobre este compuesto corresponden con aquellos que se han informado previamente (ver, South, M. S. *J Heterocíclico Chem.* 1991, 28, 1003.).

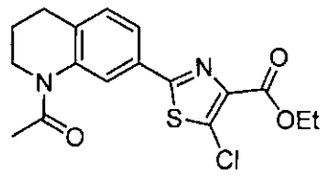
Etapa 9: Preparación de etil 2–bromo–5–clorotiazol–4–carboxilato (1I).



(1I)

Se agrega etil 2–amino–5–clorotiazol–4–carboxilato (1 H) (14,08 g, 68,1 mmol) en porciones a una solución de nitrito de tert–butilo (12,0 mL, 102 mmol) y bromuro de cobre(II) (22,8 g, 102 mmol) en acetontrilo (351 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante es calentada a 80 °C durante 2 horas. Subsecuentemente, la mezcla es enfriada hasta temperatura ambiente y es particionada empleando DCM (120 mL), agua (75 mL) y HCl concentrado (6 mL). La fase acuosa es extractada con DCM (2 x 150 mL) y los extractos orgánicos combinados son lavados secuencialmente con agua y solución salina y son secadas empleando $MgSO_4$ sólido, es filtrada para retirar los sólidos y es concentrada bajo presión reducida. El residuo resultante es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de 0 a 30% de EtOAc en Hexanos para proveer 8,83 g (47,9%) del producto deseado etil 2–bromo–5–clorotiazol–4–carboxilato (II). El informe analítico para este compuesto coincide con aquel informado previamente (ver, Hodgetts, K. J.; Kershaw, M. T. *Org. Lett.* 2002, 4, 1363).

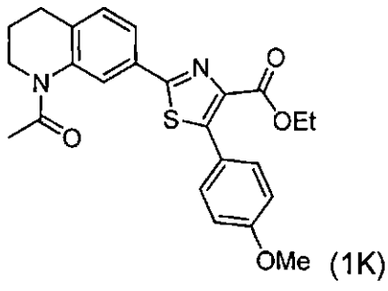
Etapa 10: Preparación de etil 2–(1–acetil–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–clorotiazol–4–carboxilato (1J).



(1J)

A 1–(7–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–il)etanona (1G) (1,24 g, 4,12 mmol), etil 2–bromo–5–clorotiazol–4–carboxilato (1I) (1,12 g, 4,12 mmol), cloruro de litio (0,52 g, 12,4 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,476 g, 0,412 mmol), y carbonato de cesio (4,03 g, 12,4 mmol) se agrega 1,4–dioxano (30 mL) y agua (10 mL). Se burbujea nitrógeno a través la mezcla de reacción durante 5 minutos. La mezcla de reacción es calentada hasta 100 °C y es agitada durante toda la noche. La mezcla de reacción es enfriada hasta temperatura ambiente, es diluida con EtOAc, es filtrada a través de Celite, y es concentrada bajo presión reducida. Al residuo crudo se agrega EtOAc y agua. Las fases son separadas y la fase acuosa es extractada con EtOAc y los extractos orgánicos combinados son lavados secuencialmente con agua, solución salina, son secados empleando $MgSO_4$, son filtrados, y concentrados bajo presión reducida. El residuo crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de 0 a 80% de EtOAc en Hexanos para proveer 0,505 g (34%) del producto deseado etil 2–(1–acetil–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–clorotiazol–4–carboxilato (1J): LC/MS (APCI): m/z 365,3 (M + H).

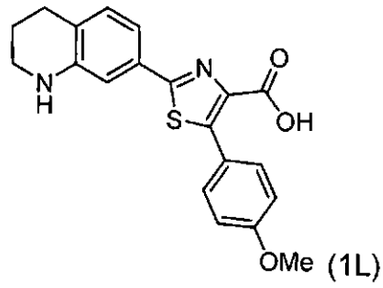
Etapa 11: Preparación de etil 2–(1–acetil–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(4–metoxifenil)tiazol–4–carboxilato (1K).



(1K)

A etil 2–(1–acetil–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–clorotiazol–4–carboxilato (1J) (0,450 g, 1,23 mmol), ácido 4–metoxifenilborónico (0,281 g, 1,85 mmol), cloruro de litio (0,157 g, 3,70 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (O) (0,142 g, 0,12 mmol), y carbonato de cesio (1,2 g, 3,70 mmol) se agrega 1,4–dioxano (20 mL) y agua (10 mL). Se burbujea nitrógeno a través la mezcla de reacción durante 5 minutos. La mezcla de reacción es calentada hasta 100 °C y es agitada durante toda la noche. La mezcla de reacción es enfriada hasta temperatura ambiente, es diluida con EtOAc, es filtrada a través de Celite, y es concentrada bajo presión reducida. El residuo crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de 0 a 80% de EtOAc en Hexanos para proveer 0,483 g (90%) del producto deseado etil 2–(1–acetil– 1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(4–metoxifenil)tiazol–4–carboxilato (1K): LC/MS (APCI): m/z 436,8 (M + H).

Etapa 12: Preparación de ácido 5–(4–metoxifenil)–2–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxílico (1L).

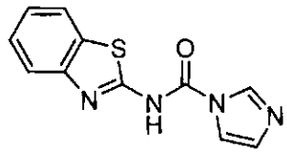


(1L)

A etil 2–(1–acetil–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(4– metoxifenil)tiazol–4–carboxilato (1K) (0,483 g, 1,11 mmol) y KOH (1,24 g, 22,1 mmol) se agregan MeOH (10 mL) y agua (45 mL). Se permite que la mezcla de reacción se caliente hasta 55 °C y se la agita durante 48 horas. La reacción es controlada mediante LCMS. A la mezcla de reacción se agrega (0,5 g, 8,9 mmol). Se permite que la mezcla de reacción se caliente hasta 55 °C y se la agita durante 24 horas. La mezcla de reacción es enfriada hasta temperatura ambiente y es concentrada bajo presión reducida. Al residuo crudo se agregan EtOAc y agua. Las fases son separadas y el extracto acuoso es acidificado hasta ~ pH 6 con HCl 1 N y es

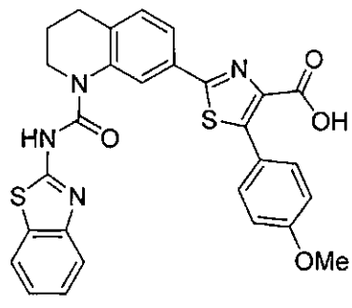
extractada con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados son lavados secuencialmente con agua, solución salina, secadas empleando $MgSO_4$, es filtrada, y es concentrada bajo presión reducida para proveer 0,350 g (86%) del producto deseado ácido 5–(4– metoxifenil)–2–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxílico (1L): LC/MS (APCI): m/z 367,0 (M + H).

Etapa 13: Preparación de N–(benzo[d]tiazol–2–il)–1H–imidazol–1– carboxamida (1M).


(1M)

A CDI (1,6 g, 10 mmol) en acetonitrilo (30 mL) se agrega lentamente 2–aminobenzotiazol (1,0 g, 6,6 mmol) y se deja agitar a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción es filtrada, lavada con acetonitrilo, y secada para proveer 1,44 g (88%) del producto deseado N–(benzo[d]tiazol–2–il)–1H–imidazol–1–carboxamida (1M): LC/MS (APCI): m/z 245,1 (M + H).

Etapa 14: Preparación del compuesto del título ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(4–metoxifenil)tiazol–4–carboxílico (1).

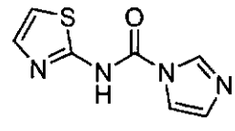

(1)

El compuesto del título ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(4–metoxifenil)tiazol–4–carboxílico (1) es preparado mediante el siguiente procedimiento: A ácido 5–(4–metoxifenil)–2–(1,2,3,4–

tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxílico (1L) (0,070 g, 0,19 mmol) y N–(benzo[d]tiazol–2–il)–1H–imidazol–1–carboxamida (1M) (0,051 g, 0,21 mmol) se agrega DMF (2 mL). Se permite que la mezcla de reacción se agite a temperatura ambiente durante toda la noche. A la mezcla de reacción se agregan EtOAc y agua. Las fases son separadas y la fase acuosa es extractada con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados son lavados secuencialmente con agua, solución salina, secadas empleando $MgSO_4$, es filtrada, y concentrada bajo presión reducida. El residuo crudo es purificado mediante HPLC de fase reversa para proveer 0,028 g (27%) del producto deseado ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(4–metoxifenil)tiazol–4–carboxílico (1): LC/MS (APCI): m/z 543,1 (M + H).

Ejemplo 2

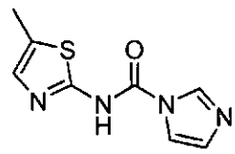
Síntesis de N–(tiazol–2–il)–1H–imidazol–1–carboxamida (2).


(2)

El compuesto del título N–(tiazol–2–il)–1H–imidazol–1–carboxamida (2) es preparado mediante el siguiente procedimiento: N–(tiazol–2–il)–1H–imidazol–1–carboxamida (2) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 1, salvo que se emplea 2–aminotiazol en lugar de 2–aminobenzotiazol en la etapa 13 del ejemplo 1. LC/MS (APCI): m/z 195,0 (M + H).

Ejemplo 3

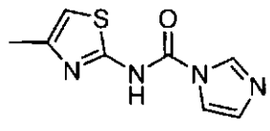
Síntesis de N–(5–metiltiazol–2–il)–1H–imidazol–1–carboxamida (3).


(3)

El compuesto del título N–(5–metiltiazol–2–il)–1H–imidazol–1– carboxamida (3) es preparado mediante el siguiente procedimiento: N–(5–metiltiazol–2–il)–1H–imidazol–1–carboxamida (3) es preparada siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 1, salvo que se emplea 2–amino–5–metiltiazol en lugar de 2– aminobenzotiazol en la etapa 13 del ejemplo 1. LC/MS (APCI): m/z 209,2 (M + H).

Ejemplo 4

Síntesis de N–(4–metiltiazol–2–il)–1H–imidazol–1–carboxamida (4).

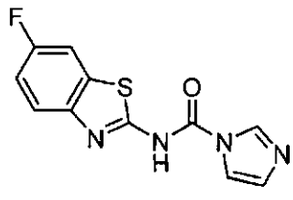


(4)

El compuesto del título N–(4–metiltiazol–2–il)–1H–imidazol–1– carboxamida (4) es preparado mediante el siguiente procedimiento: N–(4–metiltiazol–2–il)–1H–imidazol–1–carboxamida (4) es preparada siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 1, salvo que se emplea 2–amino–4–metiltiazol en lugar de 2– aminobenzotiazol en la etapa 13 del ejemplo 1. LC/MS (APCI): m/z 208,9 (M+[Eta]).

Ejemplo 5

Síntesis de N–(6–fluorobenzo[d]tiazol–2–il)–1H–imidazol–1– carboxamida (5).



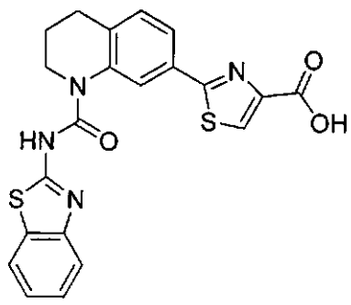
(5)

El compuesto del título N–(6–fluorobenzo[d]tiazol–2–il)–1H–imidazol–1–carboxamida (5) es preparado mediante el siguiente procedimiento: N–(6–fluorobenzo[d]tiazol–2–il)–1H–imidazol–1–carboxamida (5) es preparada siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 1, salvo que se emplea 2–

amino–6– fluorobenzotiazol en lugar de 2–aminobenzotiazol en la etapa 13 del ejemplo 1.

Ejemplo 6

Síntesis de ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxílico (6).

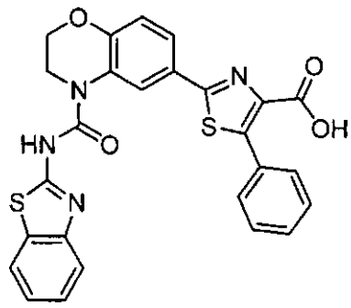


(6)

El compuesto del título ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxílico (6) es preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxílico (6) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 1, salvo que se emplea metil 2–bromotiazol–4–carboxilato en lugar de etil 2–bromo–5–clorotiazol–4–carboxilato (II) en la etapa 10 del ejemplo 1. LC/MS (APCI): m/z 437,51 (M + H).

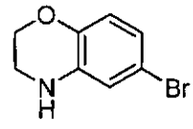
Ejemplo 7

Síntesis de ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–feniltiazol–4–carboxílico (7):



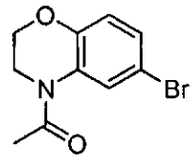
(7)

Etapa 1: Preparación de 6–bromo–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazina (7A).


(7A)

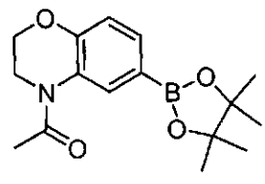
Se disuelve 2H–benzo[*b*][l,4]oxazin–3(4 H)–ona (10,0 g, 43,8 mmol) en tetrahidrofurano (180 mL). Se agrega tetrahidroaluminato de litio (2,5 g, 66 mmol) a la solución a temperatura ambiente. La mezcla es entonces agitada bajo una atmósfera de nitrógeno hasta que el TLC indica que la reacción está completa (*ca.* 12 h). La mezcla de reacción es vertida en una mezcla saturada de sal de Rochelle (tartrato potásico de sodio) y éter de dietilo y se la agita vigorosamente hasta que las fases se particionan. Es extractada con EtOAc (70 mL) y es concentrada bajo presión reducida para proveer 8,3 g (88%) del producto deseado 6–bromo–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxaxina (7A) que es empleada sin mayor purificación.

Etapa 2: Preparación de 1–(6–bromo–2H–benzo[b][1,4]oxazin–4(3H)–il)etanona (7B).


(7B)

Se dispone 6–bromo–2H–benzo[b][l,4]oxazin–3(4 H)–ona (7A) (2,5 g, 11,7 mmol) en DCM (100 mL) y se trata con TEA (4,07 mL, 29,2 mmol) seguido por Ac_2O (2,75 mL, 29,2 mmol). Se agrega 4–DMAP (0,285 g, 2,34 mmol) y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción es concentrada bajo presión reducida y es purificada mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de EtOAc en Hexanos para proveer 2,62 g (87%) del compuesto deseado 1–(6–bromo–2H–benzo[b][l,4]oxazin–4(3H)–il)etanona (7B).

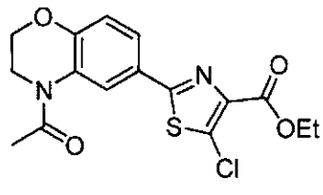
Etapa 3: Preparación de 1–(6–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–2H–benzo[b][l,4]oxazin–4(3H)–il)etanona (7C).



(7C)

1–(6–(4,4,5,5–Tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–2H–benzo[b][l,4]oxazin–4(3H)–il)etanona (7C) es preparada siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 1, salvo que se emplea 1–(6–bromo–2H–benzo[b][l,4]oxazin–4(3H)–il)etanona (7B) en lugar de 1–(7–bromo–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–il)etanona (1F) en la etapa 7 del ejemplo 1. LC/MS (APCI): m/z 303,1 (M + H).

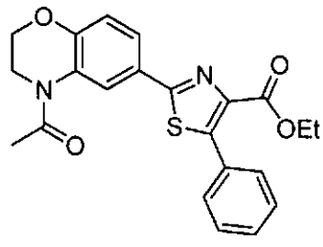
Etapa 4: Preparación de etil 2–(4–acetil–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–clorotiazol–4–carboxilato (7D).



(7D)

Etil 2–(4–acetil–3,4–dihidro–2H–benzo[b][1,4]oxazin–6–il)–5– clorotiazol–4–carboxilato (7D) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 1, salvo que se emplea 1–(6–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–2H–benzo[b][l,4]oxazin–4(3H)–il)etanona (7C) en lugar de 1–(7–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–3,4–dihidroquinolin– 1(2H)–il)etanona (1G) en la etapa 10 del ejemplo 1. LC/MS (APCI): m/e 366,1 (M + H).

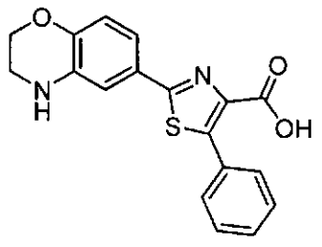
Etapa 5: Preparación de etil 2–(4–acetil–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–feniltiazol–4–carboxilato (7E).



(7E)

Etil 2–(4–acetil–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5– feniltiazol–4–carboxilato (7E) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 1, salvo que se emplea etil 2–(4–acetil–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–clorotiazol–4–carboxilato (7D) en lugar de etil 2–(1–acetil–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–clorotiazol–4–carboxilato (1J) y ácido fenilborónico en lugar de ácido 4–metoxifenilborónico en la etapa 11 del ejemplo 1. LC/MS (APCI): m/z 409,1 (M + H).

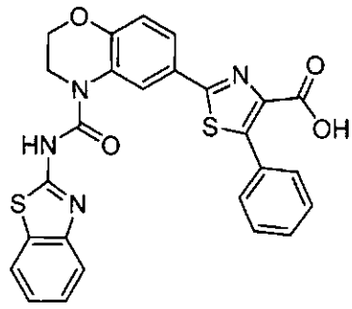
Etapa 6: Preparación de ácido 2–(3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–feniltiazol–4–carboxílico (7F).



(7F)

ácido 2–(3,4–Dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–feniltiazol–4–carboxílico (7F) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 1, salvo que se emplea etil 2–(4–acetil–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–feniltiazol–4–carboxilato (7E) en lugar de etil 2–(1–acetil–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(4–metoxifenil)tiazol–4–carboxilato (1K) en la etapa 12 del ejemplo 1. LC/MS (APCI): m/z 339,0 (M + H).

Etapa 7: Preparación del compuesto del título ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–feniltiazol–4–carboxílico (7).

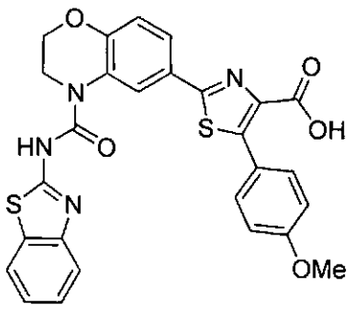


(7)

El compuesto del título ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–feniltiazol–4–carboxílico (7) es preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–feniltiazol–4–carboxílico (7) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 1, salvo que se emplea ácido 2–(3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–feniltiazol–4–carboxílico (7F) en lugar de ácido 5–(4–metoxifenil)–2–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxílico (1L) en la etapa 14 del ejemplo 1. LC/MS (APCI): m/z 515,1 (M + H).

Ejemplo 8

Síntesis de ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–(4–metoxifenil)tiazol–4–carboxílico (8):



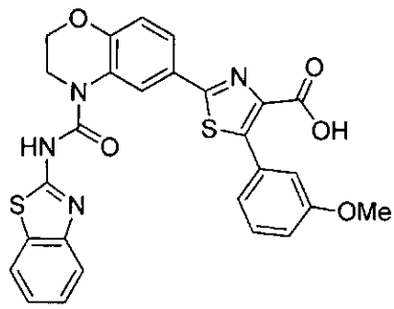
(8)

El compuesto del título ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–(4–metoxifenil)tiazol–4–carboxílico (8) es preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–(4–metoxifenil)tiazol–4–carboxílico (8) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 7,

salvo que se emplea ácido 4–metoxifenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en la etapa 5 del ejemplo 7. LC/MS (APCI): m/z 545,1 (M + H).

Ejemplo 9

Síntesis de ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–(3–metoxifenil)tiazol–4–carboxílico (9):

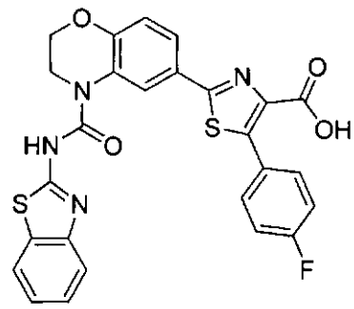


(9)

El compuesto del título ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–(3–metoxifenil)tiazol–4–carboxílico (9) es preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–(3–metoxifenil)tiazol–4–carboxílico (9) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 7, salvo que se emplea ácido 3–metoxifenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en la etapa 5 del ejemplo 7. LC/MS (APCI): m/z 545,1 (M + H).

Ejemplo 10

Síntesis de ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–(4–fluorofenil)tiazol–4–carboxílico (10):

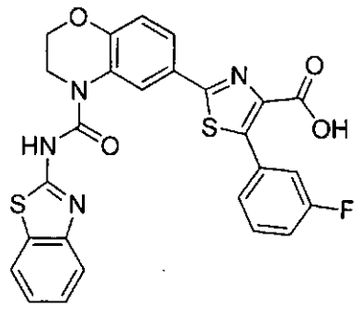


(10)

El compuesto del título ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–(4–fluorofenil)tiazol–4–carboxílico (10) es preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–(4–fluorofenil)tiazol–4–carboxílico (10) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 7, salvo que se emplea ácido 4–fluorfenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en la etapa 5 del ejemplo 7. LC/MS (APCI): m/z 533,1 (M + H).

Ejemplo 11

Síntesis de ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–(3–fluorofenil)tiazol–4–carboxílico (11):

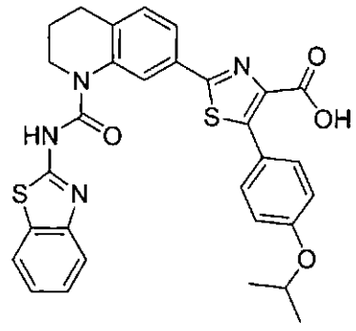


(11)

El compuesto del título ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–(3–fluorofenil)tiazol–4–carboxílico (11) es preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–(3–fluorofenil)tiazol–4–carboxílico (11) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 7, salvo que se emplea ácido 3–fluorofenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en la etapa 5 del ejemplo 7. LC/MS (APCI): m/z 533,1 (M + H).

Ejemplo 12

Síntesis de ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(4–isopropoxifenil)tiazol–4–carboxílico (12):

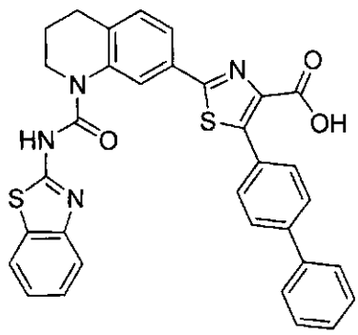


(12)

El compuesto del título ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(4–isopropoxifenil)tiazol–4–carboxílico es preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(4–isopropoxifenil)tiazol–4–carboxílico (12) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 1, salvo que se emplea ácido 4–isopropoxi fenilborónico en lugar de ácido 4–metoxifenilborónico en la etapa 11 del ejemplo 1. LC/MS (APCI): m/z 571,2 (M + H).

Ejemplo 13

Síntesis de ácido 2–(1–(benzo[<#hiazo1–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(bifeni1–4–il)tiazol–4–carboxílico (13):



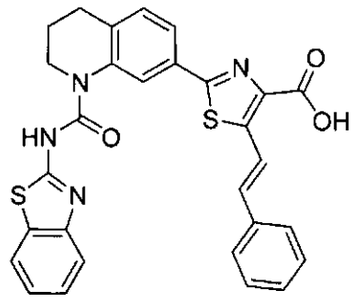
(13)

El compuesto del título ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(bifeni1–4–il)tiazol–4–carboxílico (13) es preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(bifeni1–4–il)tiazol–4–carboxílico (13) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 1,

salvo que se emplea ácido 4–bifenilborónico en lugar de ácido 4–metoxifenilborónico en la etapa 11 del ejemplo 1. LC/MS (APCI): m/z 589,1 (M + H).

Ejemplo 14

Síntesis de ácido (E)–2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–stiriltiazol–4–carboxílico (14):

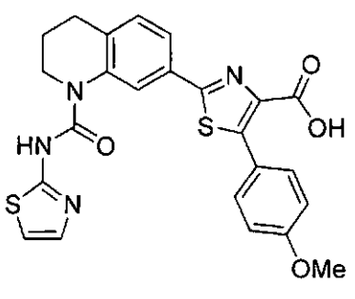


(14)

El compuesto del título ácido (E)–2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–stiriltiazol–4–carboxílico (14) es preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido (E)–2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1, 2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–stiriltiazol–4–carboxílico (14) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 1, salvo que se emplea ácido E–fenetilborónico en lugar de ácido 4–metoxifenilborónico en la etapa 11 del ejemplo 1. LC/MS (APCI): m/z 539,1 (M + H).

Ejemplo 15

Síntesis de ácido 5–(4–metoxifenil)–2–(1–(tiazol–2–ilcarbamoil)– 1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxílico (15):

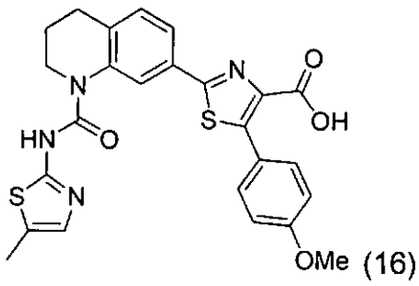


(15)

El compuesto del título ácido 5–(4–metoxifenil)–2–(1–(tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxílico (15) es preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 5–(4–metoxifenil)–2–(1–(tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxílico (15) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 1, salvo que se emplea N–(tiazol–2–il)–1H–imidazol–1–carboxamida (2) en lugar de N–(benzo[d]tiazol–2–il)–1H–imidazol–1–carboxamida (1M) en la etapa 14 del ejemplo 1. LC/MS (APCI): m/z 493,1 (M + H).

Ejemplo 16

Síntesis de ácido 5–(4–metoxifenil)–2–(1–(5–metiltiazol–2–ilcarbamoil)–1,,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxílico (16):

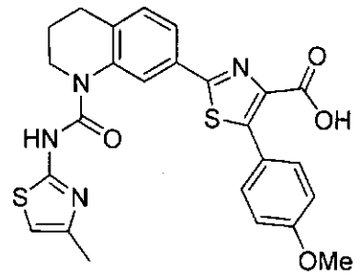


(16)

El compuesto del título ácido 5–(4–metoxifenil)–2–(1–(5–metiltiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxílico (16) es preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 5–(4–metoxifenil)–2–(1–(5–metiltiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxílico (16) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 1, salvo que se emplea N–(5– metiltiazol–2–il)–1H–imidazol–1–carboxamida (3) en lugar de N– (benzo[d]tiazol–2–il)–1H–imidazol–1–carboxamida (1M) en la etapa 14 del ejemplo 1. LC/MS (APCI): m/z 507,1 (M + H).

Ejemplo 17

Síntesis de ácido 5–(4–metoxifenil)–2–(1–(4–metiltiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxílico (17):

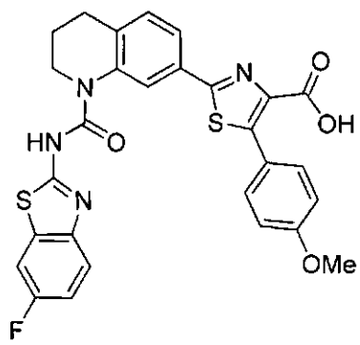


(17)

El compuesto del título ácido 5–(4–metoxifenil)–2–(1–(4–metiltiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxílico (17) es preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 5–(4–Metoxifenil)–2–(1–(4–metiltiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxílico (17) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 1, salvo que se emplea N–(4–metiltiazol–2–il)–1H–imidazol–1–carboxamida (4) en lugar de N–(benzo[d]tiazol–2–il)–1H–imidazol–1–carboxamida (1M) en la etapa 14 del ejemplo 1. LC/MS (APCI): m/z 507,1 (M + H).

Ejemplo 18

Síntesis de ácido 2–(1–(6–fluorobenzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(4–metoxifenil)tiazol–4–carboxílico (18):



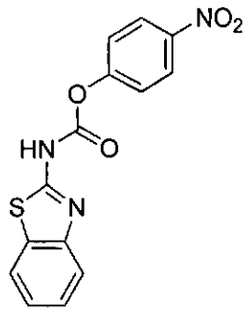
(18)

El compuesto del título ácido 2–(1–(6–fluorobenzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(4–metoxifenil)tiazol–4–carboxílico (18) es preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 2–(1–(6–fluorobenzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(4–metoxifenil)tiazol–4–carboxílico (18) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 1, salvo que se emplea N–(6–fluorobenzo[d]tiazol–2–il)–1H–imidazol–1–

carboxamida (5) en lugar de N–(benzo[d]tiazol–2–il)–1H–imidazol–1–carboxamida (1M) en la etapa 14 del ejemplo 1. LC/MS (APCI): m/z 561,1 (M + H).

Ejemplo 19

Síntesis de 4–nitrofenilo benzo[d]tiazol–2–ilcarbamato (19):

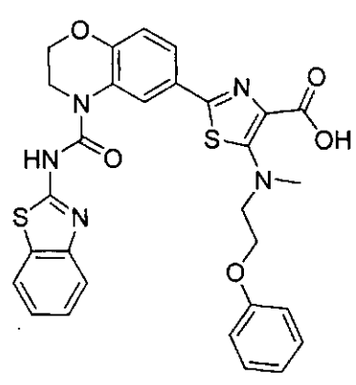


(19)

El compuesto del título 4–nitrofenilo benzo[d]tiazol–2–ilcarbamato (19) es preparado mediante el siguiente procedimiento: A 2–aminobenzotiazol (5,0 g, 30 mmol) se agrega DCM (36 mL) y la mezcla de reacción es agitada a 0 °C durante 15 minutos, A continuación, se agrega p–nitrofenil cloroformato (6,64 g, 33 mmol) en DCM (60 mL), seguido por piridina (2,66 mL, 33 mmol) en DCM (36 mL). La mezcla de reacción es agitada y se la deja entibiar hasta temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción es filtrada, lavada con DCM, y secada para proveer 9,22 g (90%) del producto deseado 4– nitrofenilo benzo[d]tiazol–2–ilcarbamato (19): LC/MS (APCI): m/z 316,0 (M + H).

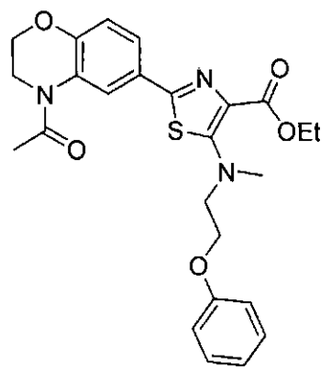
Ejemplo 20

Síntesis de ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–(metil(2–fenoxietil)amino)tiazol–4–carboxílico (20):



(20)

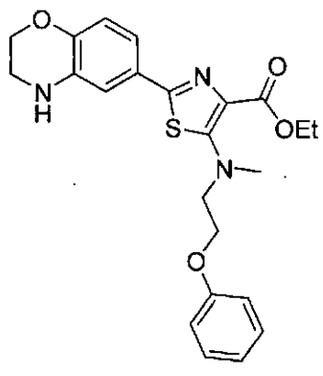
Etapa 1: Preparación de etil 2–(4–acetil–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–(metil(2–fenoxietil)amino)tiazol–4–carboxilato (20A).



(20A)

A etil 2–(4–acetil–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5– clorotiazol–4–carboxilato (7D) (0,15 g, 0,41 mmol) y metil–(2–fenoxi–etil)–amina (1,24 g, 8,1 mmol) se agrega DMF (10 mL). Se permite que la mezcla de reacción se caliente hasta 70 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción es enfriada hasta temperatura ambiente y concentrada bajo presión reducida. El residuo crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de 0 a 80% de EtOAc en Hexanos para proveer 0,102 g (52%) del producto deseado etil 2–(4–acetil–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–(metil(2–fenoxietil)amino)tiazol–4–carboxilato (20A): LC/MS (APCI): m/z 482,1 (M + H).

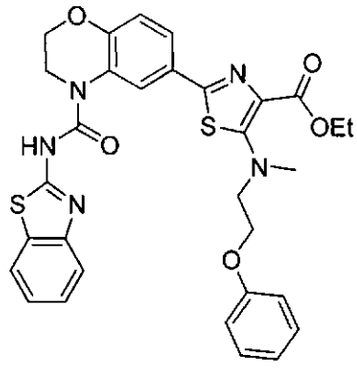
Etapa 2: Preparación de etil 2–(3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–(metil(2–fenoxietil)amino)tiazol–4–carboxilato (20B).



(20B)

A etil 2–(4–acetil–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5– (metil(2–fenoxietil)amino)tiazol–4–carboxilato (20A) (0,102 g, 0,212 mmol) se agrega etanol (4 mL) y HCl 6 N (6 mL). Se permite que la mezcla de reacción se caliente hasta 60 °C y se agita durante 8 horas. La reacción es dejada enfriar hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agrega EtOAc y bicarbonato de sodio saturado. Las fases son separadas y extractadas con EtOAc y los extractos orgánicos combinados son lavados secuencialmente con agua, solución salina, secados empleando MgSO4, filtrados, y concentrados bajo presión reducida para proveer 0,079 g (85%) del producto deseado etil 2–(3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–(metil(2–fenoxietil)amino)tiazol–4–carboxilato (20B): LC/MS (APCI): m/z 440,1 (M + H).

Etapa 3: Preparación de etil 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–(metil(2–fenoxietil)amino)tiazol–4– carboxilato (20C).

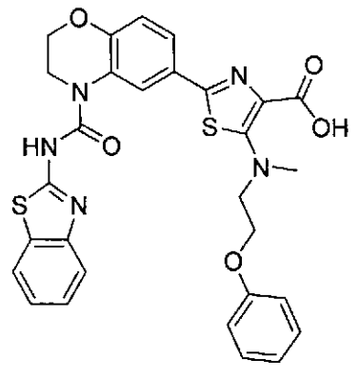


(20C)

A etil 2–(3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–(metil(2–fenoxietil)amino)tiazol–4–carboxilato (20B) (0,150 g, 0,34 mmol) y 4–nitrofenilo benzo[d]tiazol–2–ilcarbamato (19) (0,349 g, 0,11 mmol) se agrega acetonitrilo (10 mL). Se permite que la mezcla de reacción se caliente hasta 85 °C y es agitada durante 8 horas. Entonces la mezcla de reacción se deja calentar hasta 70 °C y es agitada durante toda la noche. La mezcla de reacción es dejada enfriar hasta temperatura ambiente y concentrada bajo presión reducida. Al concentrado se agrega EtOAc y agua y es filtrada. Las fases del filtrado son separadas y extractadas con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados son lavados

secuencialmente con agua, solución salina, secados empleando $MgSO_4$, filtrados, y concentrados bajo presión reducida para proveer 0,21 g (cuantitativo) de etil 2–(4– (benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–(metil(2–fenoxietil)amino)tiazol–4–carboxilato (20C): LC/MS (APCI): m/z 616,3 (M + H).

Etapa 4: Preparación del compuesto del título ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–(metil(2–fenoxietil)amino)tiazol–4–carboxílico (20).



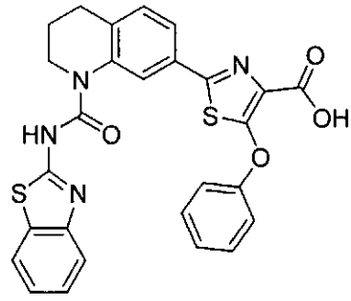
(20)

El compuesto del título ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–(metil(2–fenoxietil)amino)tiazol–4–carboxílico (20) es preparado mediante el siguiente procedimiento: A etil 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–(metil(2–fenoxietil)amino)tiazol–4–carboxilato (20C) (0,210 g, 0,34 mmol) y KOH (0,1 g, 1,8 mmol) se agregan MeOH (2 mL) y agua (5 mL). Se permite que la mezcla de reacción se caliente hasta 55 °C y se la agita 24 horas. La reacción es controlada mediante LCMS. A la mezcla de reacción se agrega (0,1 g, 1,8 mmol). Se permite que la mezcla de reacción se caliente hasta 55 °C y se la agita durante 24 horas. La mezcla de reacción es enfriada hasta temperatura ambiente y concentrada bajo presión reducida. Al residuo crudo se agregan EtOAc y agua. Las fases son separadas y son extractadas con EtOAc y los extractos orgánicos combinados son lavados secuencialmente con agua, solución salina, secados empleando $MgSO_4$, son filtrados, y concentrados bajo presión reducida. El residuo crudo es purificado

mediante HPLC de fase reversa para proveer 0,015 g (8%) del producto deseado ácido 2–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–5–(metil(2–fenoxietil)amino)tiazol–4–carboxílico (20): LC/MS (APCI): m/z 588,1 (M + H).

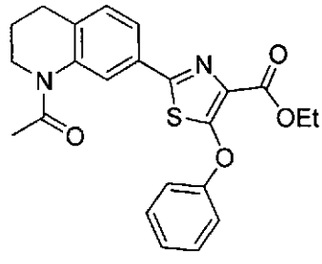
Ejemplo 21

Síntesis de ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–fenoxitiazol–4–carboxílico (21):



(21)

Etapa 1: Preparación de etil 2–(1–acetil–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–fenoxitiazol–4–carboxilato (21A).

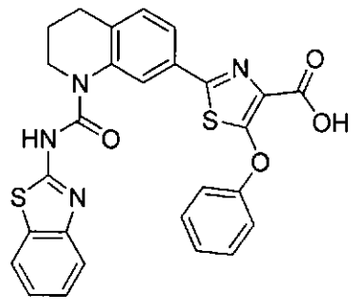


(21A)

A etil 2–(1–acetil–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–clorotiazol–4–carboxilato (1J) (0,250 g, 0,69 mmol), fenol (0,129 g, 1,4 mmol), y KOH (0,284 g, 2,1 mmol) se agrega DMF (10 mL). Se permite que la mezcla de reacción se caliente hasta 70 °C durante 72 horas. La mezcla de reacción es enfriada hasta temperatura ambiente y es diluida con EtOAc y agua. Las fases son separadas y la fase acuosa es extractada con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados son lavados secuencialmente con agua, solución salina, secados empleando $MgSO_4$, son filtrados, y concentrados bajo presión reducida. El residuo crudo es purificado

mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de 0 a 80% de EtOAc en Hexanos para proveer 0,208 g (72%) de etil 2–(1–acetil–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–fenoxitiazol–4–carboxilato (21A): LC/MS (APCI): m/z 424,0 (M + H).

Etapa 2: Preparación del compuesto del título ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–fenoxitiazol–4–carboxílico (21).

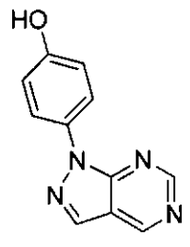


(21)

El compuesto del título ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–fenoxitiazol–4–carboxílico (21) es preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–fenoxitiazol–4–carboxílico (21) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en la etapa 12 y en la etapa 14 del ejemplo 1. LC/MS (APCI): m/z 529,1 (M + H).

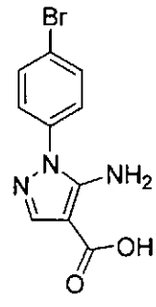
Ejemplo 22

[00261] Síntesis de 4–(1H–pirazol[3,4–d]pirimidin–1–il)fenol (22):



(22)

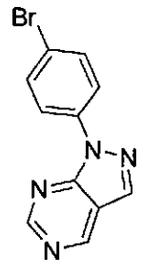
Etapa 1: Preparación de ácido 5–amino–1–(4–bromofenil)–1H–pirazol–4–carboxílico (22A).



(22A)

Una mezcla de clorhidrato de (Z)–etil 2–ciano–3–etoxiacrilato (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 etanol (30 mL) se somete a reflujo durante 5 horas y es levemente concentrada bajo presión reducida. El precipitado es recolectado mediante filtración, lavado con éter, y secado para proveer el éster. el éster es disuelto en THF (5 mL) y MeOH (25 mL). A la mezcla de reacción se agrega NaOH 10% (154 mL). La mezcla resultante es agitada a 50 °C durante toda la noche y es concentrada. Se agrega una pequeña cantidad de agua y la solución resultante es neutralizada con HCl hasta pH 6. el precipitado blanco es recolectado, lavado con agua, y secado para proveer el compuesto deseado ácido 5–amino–1–(4–bromofenil)–1H–pirazol–4–carboxílico (22A): ^{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).

Etapa 2: Preparación de 1–(4–bromofenil)–1H–pirazol[3,4– d]pirimidina (22B).

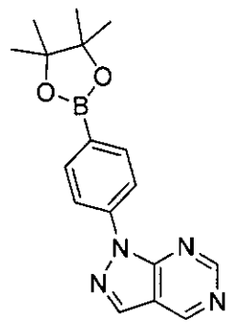


(22B)

A una solución de 1,3,5–triazina (0,575 g, 7,09 mmol) y ácido 5–amino–1–(4–bromofenil)–1H–pirazol–4–carboxílico (22A) (2 g, 7,09 mmol) en DMSO (30 mL) se agrega trifluoruro eterato de boro (1,08 mL, 8,51 mmol). La mezcla resultante es calentada a 120 °C durante 20 horas, enfriada, es diluida con EtOAc y es lavada

con NaOH 1% y solución salina. La fase orgánica es secada empleando Na_2SO_4 y es concentrada bajo presión reducida. El residuo es triturado con una pequeña cantidad de EtOAc y el precipitado es recolectado para proveer el producto deseado 1–(4–bromofenil)–1H–pirazol[3,4–d]pirimidina (22B): ^{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).

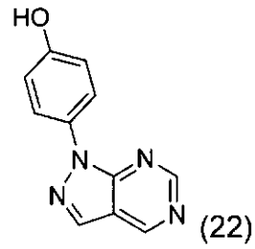
Etapa 3: Preparación de 1–(4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenil)–1H–pirazol[3,4–d]pirimidina (22C).



(22C)

Una mezcla de 1–(4–bromofenil)–1H–pirazol[3,4–d]pirimidina (22B) (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), $PdCl_2$(dppf)–CH_2Cl_2 aducto (74,2 mg, 0,091 mmol) y acetato de potasio (535 mg, 5,45 mmol) en DMSO (15 ml) es purgada con nitrógeno y entonces es calentada a 80 °C durante toda la noche. La reacción es disuelta con EtOAc y es lavada con solución salina. La fase orgánica es secada empleando Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida. El residuo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de 0 a 20% de EtOAc en DCM para proveer el compuesto deseado 1–(4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenil)–1H–pirazol[3,4–d]pirimidina (22C). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–D_6) [delta] 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).

Etapa 4: Preparación del compuesto del título 4–(1H–pirazol[3,4–d]pirimidin–1–il)fenol (22).

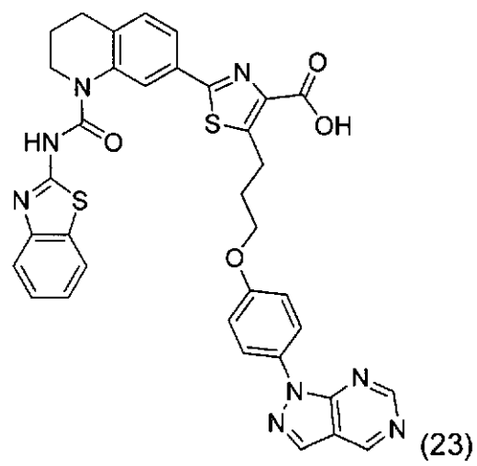


(22)

El compuesto del título 4–(1H–pirazol[3,4–d]pirimidin–1–il)fenol (22) es preparado mediante el siguiente procedimiento: A una solución de 1–(4–(4,4,5,5–tetrametil–l,3,2–dioxaborolan–2–il)fenil)–1H–pirazol[3,4–d]pirimidina (22C) (l00 mg, 0,31 mmol) en THF (5 mL) se agrega NaOH (0,248 mL, 0,621 mmol) y peróxido de hidrógeno (0,048 mL, 0,466 mmol). La mezcla es agitada a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción es concentrada y el residuo es disuelto en agua (8 mL). La solución acuosa es acidificada con HCl diluido. El precipitado blanco es recolectado, lavado con agua y secado para proveer el compuesto del título 4–(1H–pirazol[3,4–d]pirimidin–1–il)fenol (22): ^{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).

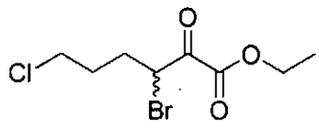
Ejemplo 23

Síntesis de ácido 5–(3–(4–(1H–pirazol[3,4–d]pirimidin–1–il)fenoxi)propil)–2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin– 7–il)tiazol–4–carboxílico (23):



(23)

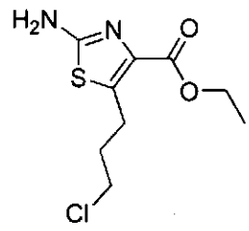
Etapa 1: Preparación de etil 3–bromo–6–cloro–2–oxohexanoato (23A).



(23A)

Etil 6–cloro–2–oxohexanoato (2,9 g, 15 mmol) en tetracloruro de carbono (30 mL) es tratado con bromuro (0,85 mL, 16,5 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción es disuelta con EtOAc, lavada con solución de $Na_2S_2O_3$, agua y solución salina, secada ($MgSO_4$), filtrada y concentrada bajo presión reducida. El concentrado es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de EtOAc en Hexanos para proveer (95%) del producto deseado etil 3–bromo–6–cloro–2–oxohexanoato (23A) como un aceite amarillo pálido: ^{1}H RMN (300 MHz, $DMSOd_6$) 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).

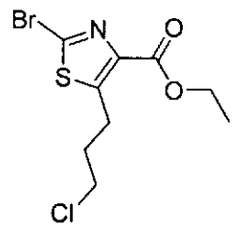
Etapa 2: Preparación de etil 2–amino–5–(3–cloropropil)tiazol–4– carboxilato (23B).



(23B)

A una solución de etil 3–bromo–6–cloro–2–oxohexanoato (23A) (0,845 g, 3,11 mmol) en acetona (6 mL) se agrega tiourea (0,284 g, 3,73 mmol) y se somete a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción es concentrada bajo presión reducida. Se agregan EtOAc y Hexanos en una relación de 1:9 y se agita durante 1 hora. Se agrega acetona para disolver el material y se concentra bajo presión reducida para proveer 0,718 g (93%) del producto deseado etil 2–amino–5–(3–cloropropil)tiazol–4–carboxilato (23B): LC/MS (APCI): m/z 249,5 (M + H).

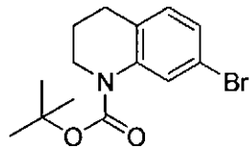
Etapa 3: Preparación de etil 2–bromo–5–(3–cloropropil)tiazol–4– carboxilato (23C).



(23C)

Etil 2–amino–5–(3–cloropropil)tiazol–4–carboxilato (23B) (3,3 g, 13 mmol) en acetonitrilo (15 mL) es levemente calentada a fin de disolver las materias primas. Se agrega tert–butil nitrito (2,05 g, 19,9 mmol) y la reacción es agitada durante 10 minutos Entonces se agrega bromuro de cobre (II) (5,04 g, 22,6 mmol;) a la mezcla de reacción. La reacción es calentada a 80 °C y es agitada durante 2 horas. Se agregan DCM y HCl 1 N, las fases se separan, y la fase acuosa es extractada 3x con DCM. Los extractos orgánicos son extractados con solución salina, secados empleando $MgSO_4$, filtrados, y concentrados bajo presión reducida. El residuo crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de 0 a 60% de EtOAc en hexano para proveer 1,45 g (35%) del producto deseado etil 2–bromo–5–(3–cloropropil)tiazol–4–carboxilato (23C): LC/MS (APCI): m/z 313,8 (M + H).

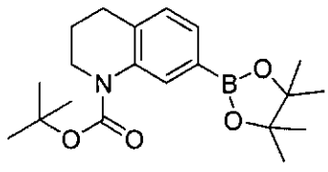
Etapa 4: Preparación de tert–butil 7–bromo–3,4–dihidroquinolin– 1 (2H)–carboxilato (23D).



(23D)

Se combinan 7–bromo–1,2,3,4–tetrahidroquinolina (1E) (1,0 g, 4,7 mmol), di–tert–butildicarbonato (3,1 g, 14 mmol) y se calientan hasta 100 °C durante 1 h. Se enfría hasta temperatura ambiente y se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de 0 a 25% de EtOAc en Hexanos para proveer 1,46 g (99%) del compuesto deseado tert–butil 7–bromo–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (23D).

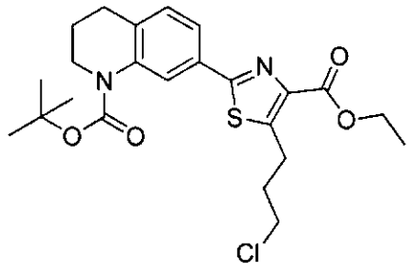
Etapa 5: Preparación de tert–butil 7–(4,4,5,5–tetrametil–1, 3,2– dioxaborolan–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (23E).



(23E)

Tert–butil 7–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (23E) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 1, salvo que se emplea tert–butil 7–bromo–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (23D) en lugar de 1–(7–bromo–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–il)etanona (1F) en la etapa 7 ejemplo 1.

Etapa 6: Preparación de etil 2–(1–(tert–butoxicarbonil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(3–cloropropil)tiazol–4–carboxilato (23F).

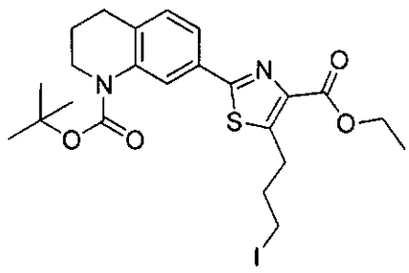


(23F)

Etil 2–bromo–5–(3–cloropropil)tiazol–4–carboxilato (23C) (0,790 g, 2,5 mmol) es disuelto en dioxano, el tert–butil 7–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (23E) (0,910 g, 2,5 mmol) se agrega seguido por cloruro de litio (0,320 g, 7,6 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,290 g, 0,25 mmol), carbonato de cesio (2,5 g, 7,6 mmol) y agua. Todo esto es transferido a un tubo sellado, la reacción es evacuada, lavada con nitrógeno y calentada a 100 °C durante toda la noche. La reacción es filtrada a través de Celite, eluída con EtOAc, concentrada bajo presión reducida, y cargada seca en silica. El material crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de EtOAc en Hexanos para proveer

0,943 g (80%) del producto deseado etil 2–(1–(tert–butoxicarbonil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(3–cloropropil)tiazol–4–carboxilato (23F): LC/MS (APCI): m/z 466,1 (M + H).

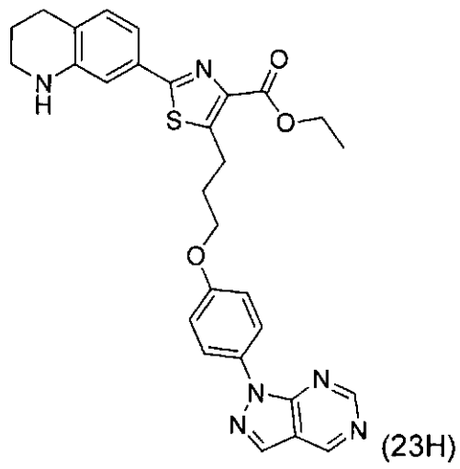
[00283] Etapa 7: Preparación de etil 2–(1–(tert–butoxicarbonil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(3–yodopropil)tiazol–4–carboxilato (23G).



(23G)

Etil 2–(1–(tert–butoxicarbonil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(3–cloropropil)tiazol–4–carboxilato (23F) (0,943 g, 2,02 mmol) es disuelto en acetonitrilo (10 mL). A esta mezcla de reacción se agrega NaI (0,309 g, 2,06 mmol) y se calienta hasta 80 °C. La reacción es agitada durante 48 horas. La reacción es filtrada y concentrada bajo presión reducida. El material crudo es disuelto en EtOAc, lavado con agua, solución salina, secado empleando $MgSO_4$, es filtrado, y concentrado bajo presión reducida para proveer 0,370 g (97%) del producto deseado etil 2–(1–(tert– butoxicarbonil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(3–yodopropil)tiazol–4– carboxilato (23G): LC/MS (APCI): m/z 557,2 (M + H).

Etapa 8: Preparación de etil 5–(3–(4–(1H–pirazol[3,4–d]pirimidin–1–il)fenoxi)propil)–2–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxilato (23H).

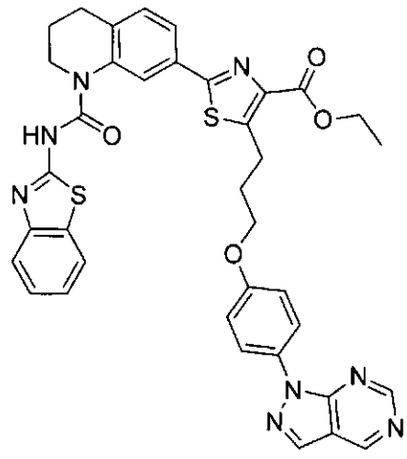


(23H)

A NaH (10 mg, 0,43 mmol) y 4–(1H–pirazol[3,4–d]pirimidin–1–il)fenol (22) (100 mg, 0,47 mmol) se agrega DMF (1 mL) y se agita bajo nitrógeno durante 10 minutos. se agrega etil 2–(1–(tert–butoxicarbonil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(3–yodopropil)tiazol–4–carboxilato (23G) (240 mg, 0,43 mmol) en DMF (2 mL) se agrega a la mezcla de reacción y entonces se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción es disuelta con EtOAc, lavada secuencialmente con $NaHCO_3$, agua, solución salina, secada empleando $MgSO_4$, filtrada, y concentrada bajo presión reducida. LC/MS (APCI): m/z 641,3 (M + H).

El material es disuelto en 1 : 1 DCM:TFA y es agitado durante 90 minutos. La mezcla de reacción es concentrada bajo presión reducida, disuelta en EtOAc, lavada con $NaHCO_3$ saturado, solución salina, secada empleando $MgSO_4$, filtrada, y concentrada bajo presión reducida. El material crudo es cargado seco en sílica y es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de 0 a 70% de EtOAc en Hexanos para proveer 93 mg (40%) del producto deseado etil 5–(3–(4–(1H–pirazol[3,4–d]pirimidin–1–il)fenoxi)propil)–2–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxilato (23H): LC/MS (APCI): m/z 541,2 (M + H).

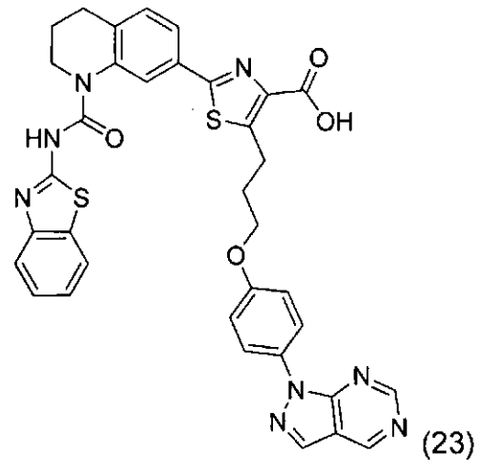
Etapa 9: Preparación de etil 5–(3–(4–(1H–pirazol[3,4–d]pirimidin–1–il)fenoxi)propil)–2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxilato (23I).



(23I)

Etil 5–(3–(4–(1H–pirazol[3,4–d]pirimidin–1–il)fenoxi)propil)–2– (1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4– carboxilato (23I) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 1, salvo que se emplea etil 5–(3–(4–(1H–pirazol[3,4–d]pirimidin–1–il)fenoxi)propil)–2–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxilato (23H) en lugar de ácido 5–(4–metoxifenil)–2–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxílico (1L) en la etapa 14 ejemplo 1. La mezcla de reacción es filtrada y lavada con agua y MeOH para proveer el producto deseado etil 5–(3–(4–(1H–pirazol[3,4–d]pirimidin–1–il)fenoxi)propil)–2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxilato (23I) que es empleado a continuación sin mayor purificación. LC/MS (APCI): m/z 717,6 (M + H).

Etapa 10: Preparación del compuesto del título ácido 5–(3–(4–(1H–pirazol[3,4–d]pirimidin–1–il)fenoxi)propil)–2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxílico (23).

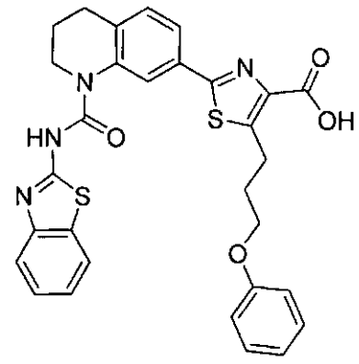


(23)

El compuesto del título ácido 5–(3–(4–(1H–pirazol[3,4–d]pirimidin–1–il)fenoxi)propil)–2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxílico (23) es preparado mediante el siguiente procedimiento: A etil 5–(3–(4–(1H–pirazol[3,4–d]pirimidin–1–il)fenoxi)propil)–2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxilato (23I) (120 mg, 0,17 mmol) se agrega MeOH y THF. Se disuelve LiOH (20mg, 0,85 mmol) en agua y se agrega a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción es agitada y es calentada hasta 60 °C durante dos horas. La reacción es enfriada y dispuesta en un refrigerador durante toda la noche. El precipitado es transferido a un tubo de centrífuga y centrifugado a 17.000 RPM. El precipitado es lavado con agua. Entonces el precipitado se agrega en acetonitrilo y agua y es liofilizado para proveer 69 mg (59%) del producto deseado ácido 5–(3–(4–(1H–pirazol[3,4–d]pirimidin–1–il)fenoxi)propil)–2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxílico (23): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,44 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,04 (d, J= 8,7, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,45 (d, J= 34,2, 2H), 7,20 (t, J= 18,3, 5H), 4,12 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,79 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,89 (s, 2H), –0,00 (s, 3H).

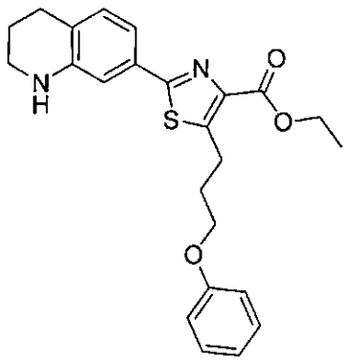
Ejemplo 24

Síntesis de ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(3–fenoxipropil)tiazol–4–carboxílico (24):



(24)

Etapa 1: Preparación de etil 5–(3–fenoxipropil)–2–(1, 2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxilato (24A).



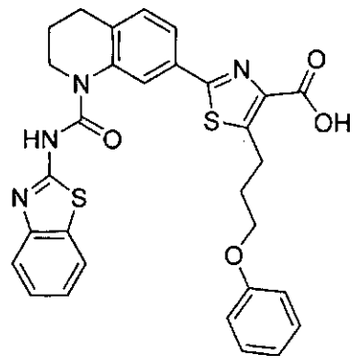
(24A)

A K_2CO_3 (32 mg, 0,23 mmol), fenol (28 mg, 0,30 mmol) y 18–corona–6 (180 mg, 0,70 mmol) se agrega DMF (1 mL). Después de 5 minutos se agrega etil 2–(1–(tert–butoxicarbonil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(3–yodopropil)tiazol–4–carboxilato (23G) (129 mg, 0,23 mmol) en DMF (1 mL) se agrega a la mezcla de reacción y se la agita a temperatura ambiente durante 72 horas. La reacción es controlada mediante LCMS y resta algo de materia prima. A la mezcla de reacción se agrega K_2CO_3 (32 mg, 0,23 mmol) y fenol (28 mg, 0,30 mmol) y se la agita a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción es disuelta con EtOAc, lavada con $NaHCO_3$ saturado, agua, solución salina, se seca empleando $MgSO_4$ y se concentra bajo presión reducida. El material crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel para proveer 50 mg como una mezcla de las materias primas y del producto. A DMF (1 mL) se agrega NaH (4 mg) y fenol (13 mg) y se agita durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se agrega el material aislado (50 mg) como una mezcla de las materias primas y

del producto y se deja agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción es disuelta con EtOAc, lavada con $NaHCO_3$ saturado, agua, solución salina, se seca empleando $MgSO_4$ y se concentra bajo presión reducida. El material crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel para proveer 22 mg del producto deseado.

El material es disuelto en DCM:TFA 1:1 y es agitado durante 90 minutos. La mezcla de reacción es concentrada bajo presión reducida para proveer el producto deseado etil 5–(3–fenoxipropil)–2–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxilato (24A): LC/MS (APCI): m/z 423,2 (M + H).

Etapa 2: Preparación del compuesto del título ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(3–fenoxipropil)tiazol–4–carboxílico (24).



(24)

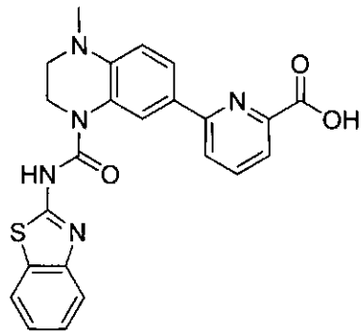
El compuesto del título ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(3–fenoxipropil)tiazol–4–carboxílico (24) es preparado mediante el siguiente procedimiento: A etil 5–(3–fenoxipropil)–2–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)tiazol–4–carboxilato (24A) (18 mg, 0,0,42 mmol) y N–(benzo[d]tiazol–2–il)–1H–imidazol–1–carboxamida (1M) (10 mg, 0,042 mmol) se agrega DMF (2 mL) y se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción es disuelta con EtOAc, lavada secuencialmente con $NaHCO_3$, agua, solución salina, secada empleando $MgSO_4$, filtrada, y concentrada bajo presión reducida para proveer etil 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–

tetrahidroquinolin–7–il)–5–(3–fenoxipropil)tiazol–4–carboxilato. LC/MS (APCI): m/z 599,5 (M + H).

A etil 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(3–fenoxipropil)tiazol–4–carboxilato en MeOH y THF 1:1 (2 mL) se agrega LiOH (5 mg, 0,21 mmol) disuelto en agua (2 mL). La mezcla de reacción es agitada a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción es concentrada bajo presión reducida. A este material crudo se agrega agua y MeOH y se lo deja estar durante toda la noche. El precipitado resultante es filtrado y lavado con agua. A este sólido se agrega agua y acetonitrilo y se liofiliza para proveer 12 mg del producto deseado ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–5–(3–fenoxipropil)tiazol–4–carboxílico (24). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,62 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,51 – 7,33 (m, 3H), 7,27 (t, J = 8,0, 3H), 7,17 (t, J= 7,7, 2H), 6,92 (dd, J= 7,5, 14,2, 5H), 4,03 (t, J= 6,4, 3H), 3,95 (s, 2H), 3,42 (d, J= 7,8, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,88 (d, J= 9,5, 3H).

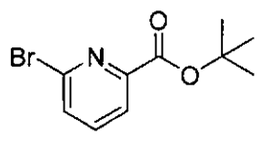
Ejemplo 25

Síntesis de ácido 6–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1–metil– 1,2,3,4–tetrahidroquinoxalin–6–il)picolínico (25):



(25)

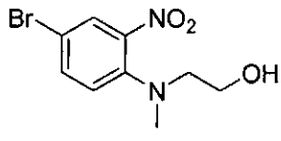
Etapa 1: Preparación de tert–butil 6–bromopicolinato (25A).



(25A)

Cloruro de p–toluensulfonilo (9,0 g, 47,2 mmol) se agrega poco a poco a una mezcla de ácido 2–bromo–picolínico (4,02 g, 19,9 mmol) en tert–butanol (36 mL) y piridina (10,8 mL, 134 mmol) a 0 °C y la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 14 horas. Se agrega lentamente una solución acuosa de bicarbonato de sodio. El precipitado es filtrado, lavado con agua y secado *in vacuo* para proveer 4,04 g (79%) del producto deseado tert–butil 6–bromopicolinato (25A): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) [delta] 7,97 (1H, dd), 7,64 (2 H, m), 1,62 (9 H, s).

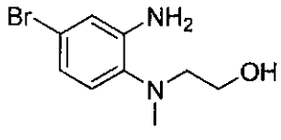
Etapa 2: Preparación de 2–((4–bromo–2– nitrofenil)(metil)amino)etanol (25B).



(25B)

5–bromo–2–fluoronitrobenceno (5,0 g, 22,7 mmol), 2– (metilamino)etanol (4,26 g, 56,8 mmol) y K_2CO_3 (9,4 g, 68,1 mmol) en DMF (20 mL) son calentados hasta 60 °C durante 1,5 horas, enfriados hasta temperatura ambiente, diluidos con agua y extractados con EtOAc. Las fases orgánicas son lavadas con agua, solución salina, secadas empleando Na_2SO_4, filtradas, y concentradas bajo presión reducida para proveer 6,98 g (100%) del producto deseado 2–((4–bromo–2–nitrofenil)(metil)amino)etanol (25B): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (1H, d), 7,51 (1H, dd), 7,10 (1H, d), 3,77 (2 H, t), 3,39 (2 H, t), 2,83 (3 H, s).

Etapa 3: Preparación de 2–((2–amino–4– bromofenil)(metil)amino)etanol (25C).

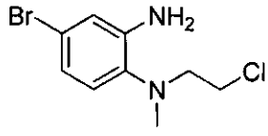


(25C)

Hierro (1,5 g, 26,2 mmol) y cloruro de amonio (0,39 g, 1,0 eq) en agua (8 mL) son calentados hasta reflujo durante 0,5 horas. Se agrega lentamente 2–((4–bromo–2–nitrofenil)(metil)amino)etanol (25B) (2,0 g, 7,27 mmol). La mezcla de reacción es calentada hasta reflujo durante 14 horas, enfriada hasta temperatura ambiente,

diluida con agua y EtOAc y es filtrada a través de Celite. La fase acuosa es extractada con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas son lavadas con solución salina, secadas empleando Na_2SO_4, son filtradas, y concentradas bajo presión reducida. El material crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de PE:EtOAc 60:40–40:60, para proveer 1,36 g (76%) del producto deseado 2–((2–amino–4–bromofenil)(metil)amino)etanol (25C): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) [delta] 6,9$_{2–6}$,82 (3 H, m), 3,68 (2 H, t), 3,04 (2 H, t), 2,70 (3 H, s).

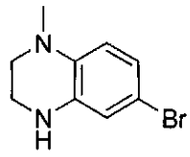
Etapa 4: Preparación de 4–bromo–N^1–(2–cloroetil)–N^1–metilbenceno– 1,2–diamina (25D).



(25D)

Tionilcloruro (0,78 g, 6,74 mmol) se agrega gota a gota a una solución de 2–((2–amino–4–bromofenil)(metil)amino)etanol (25C) (1,376 g, 5,62 mmol) en DCM (50 mL) y DMF (10 gotas) a 0 °C. La mezcla se deja entibiar hasta temperatura ambiente y es agitada durante 1 hora. A continuación, la mezcla es calentada hasta 35 °C durante 2,5 horas, es concentrada, es diluida con NaOH 1 N, y es extractada con DCM. Las fases orgánicas son lavadas con solución salina, secadas empleando Na_2SO_4, filtradas, y son concentradas bajo presión reducida. El material crudo es purificado mediante cromatografía de columna flash en sílica gel eluyendo con un gradiente de PE:EtOAc 100:0–85:15, para proveer 0,611 g (41%) del producto deseado 4–bromo–N^1–(2–cloroetil)–N^1–metilbenceno–1,2–diamina (25D): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) [delta] 6,88–6,79 (3 H, m), 4,20 (2 H, bs), 3,56 (2 H, t), 3,17 (2 H, t), 2,67 (3 H, s).

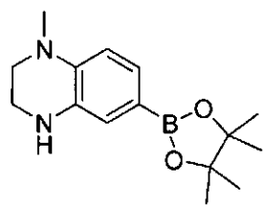
Etapa 5: Preparación de 6–bromo–1–metil–1,2,3,4–tetrahidroquinoxalina (25E).



(25E)

Una solución de 4–bromo–N^1–(2–cloroetil)–N^1–metilbenceno–1,2– diamina (25D) (0,611 g, 2,3 mmol) y K_2CO_3 (0,634 g, 4,6 mmol) en DMF (7 mL) es calentada hasta 80 °C durante 1 hora y entonces a 100 °C durante 1,5 horas, enfriada hasta temperatura ambiente, diluida con agua y es extractada con EtOAc. Las fases orgánicas son lavadas con solución salina, secadas empleando Na_2SO_4, son filtrada, y son concentradas bajo presión reducida para proveer 0,528 g (100%) del producto deseado 6–bromo–1–metil–1,2,3,4–tetrahidroquinoxalina (25E): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,72 (1H, dd), 6,56 (1H, d), 6,38 (1H, d), 3,74 (1H, bs), 3,47 (2 H, t), 3,22 (2 H, t), 2,82 (3 H, s).

Etapa 6: Preparación de 1–metil–6–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1,2,3, 4–tetrahidroquinoxalina (25F).

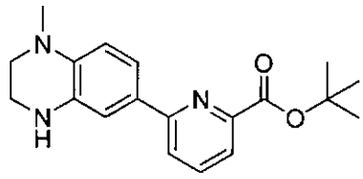


(25F)

Una solución de 6–bromo–1–metil–1,2,3,4–tetrahidroquinoxalina (25E) (200 mg, 0,88 mmol), bis(pinacolato)diboro (304 mg, 1,20 mmol), acetato de potasio (204 mg, 2,08 mmol), tris(dibencilideneacetona)–dipaladio(0) (20 mg, 0,022 mmol), y 2–diciclohexilfosfino–2',4',6'–tri–iso–propil–1,1'–bifenilo (42 mg, 0,09 mmol) en dioxano anhidro (3,5 mL) es calentada a 100 °C durante 45 minutos, enfriada hasta temperatura ambiente, diluida con agua y es extractada con EtOAc. Las fases orgánicas son lavadas con solución salina, secadas empleando Na_2SO_4, son filtradas, y concentradas bajo presión reducida. El material crudo es purificado mediante cromatografía de columna flash en sílica gel eluyendo con un gradiente de PE:EtOAc 100:0–85:15, para proveer 247 mg (100%) del producto deseado 1–

metil–6–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1,2,3,4–tetrahidroquinoxalina (25F): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 6,81 (1H, dd), 6,71 (1H, d), 6,38 (1H, d), 5,38 (1H, bs), 3,29 (2 H, t), 3,18 (2 H, t), 2,78 (3 H, s), 1,22 (12 H, s).

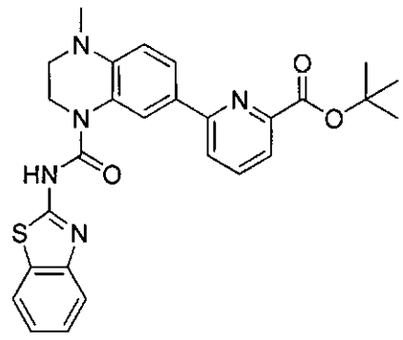
Etapa 7: Preparación de tert–butil 6–(1–metil–1,2,3,4–tetrahidroquinoxalin–6–il)picolinato (25G).



(25G)

Tert–butil 6–bromopicolinato (25A) (157 mg, 0,61 mmol) en 1,4– dioxano (1,0 mL) se agrega gota a gota a 1–metil–6–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1,2,3,4–tetrahidroquinoxalina (25F) (167 mg, 0,61 mmol), K_2CO_3 (207 mg, 1,52 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (19,5 mg, 0,061 mmol), y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (17,9 mg, 0,024 mmol) en 1,4–dioxano (2,0 mL) y agua (1,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla es calentada mediante microondas (150 W) hasta 100 °C durante 50 minutos, enfriada a 20 °C, diluida con agua y es extractada con EtOAc. Las fases orgánicas son lavadas con solución salina, secadas empleando Na_2SO_4, filtradas, y son concentradas bajo presión reducida. El material crudo es purificado mediante cromatografía de columna flash en sílica gel eluyendo con un gradiente de PE:EtOAc 100:0–70:30, para proveer 76 mg (38%) del producto deseado tert–butil 6–(1–metil–1,2,3,4–tetrahidroquinoxalin–6–il)picolinato (25G): ^{1}H RMN (300 MHz, MeOD) [delta] 7,84–7,78 (3 H, m), 7,35 (1H, d), 7,30 (1H, d), 6,62 (1H, d), 3,41 (2 H, t), 3,31 (2 H, t), 2,92 (3 H, bs), 1,64 (9 H, s).

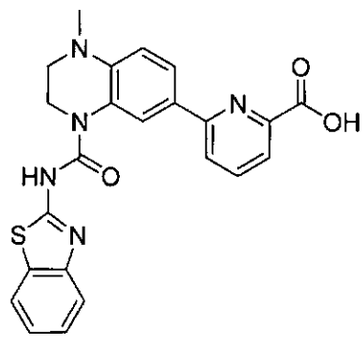
Etapa 8: Preparación de tert–butil 6–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1–metil–1,2,3,4–tetrahidroquinoxalin–6–il)picolinato (25H).



(25H)

Una mezcla de tert–butil 6–(1–metil–1,2,3,4–tetrahidroquinoxalin–6–il)picolinato (25G) (36 mg, 0,11 mmol) y 4–nitrofenilo benzo[d]tiazol–2–ilcarbamato (19) (42 mg, 0,13 mmol) en acetonitrilo anhidro (1,0 mL) es calentada hasta reflujo durante 3 horas, enfriada hasta temperatura ambiente, concentrada bajo presión reducida, y el material crudo es purificado mediante cromatografía de columna flash en sílica gel eluyendo con un gradiente de PE:EtOAc 100:0–70:30, para proveer 47 mg (85%) del producto deseado tert–butil 6–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1 –metil–1,2,3,4–tetrahidroquinoxalin–6–il)picolinato (25H): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (1H, s), 7,88–7,77 (2 H, m), 7,74 (2 H, d), 7,54 (1H, d), 7,34 (1H, t), 7,22 (1H, t), 6,71 (1H, d), 3,97 (2 H, t), 3,49 (2 H, t), 3,02 (3 H, s), 1,56 (9 H, s).

Etapa 9: Preparación del compuesto del título ácido 6–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1–metil–1,2,3,4–tetrahidroquinoxalin–6–il)picolínico (25).



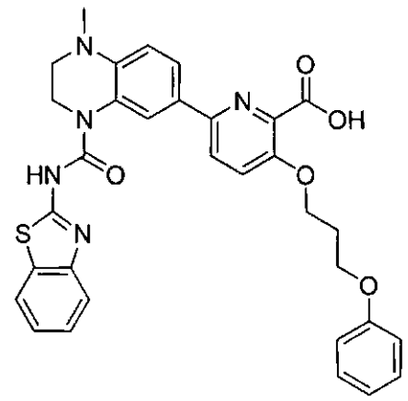
(25)

El compuesto del título ácido 6–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1–metil–1,2,3,4–tetrahidroquinoxalin–6–il)picolínico (25) es preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido trifluoroacético (2,0 mL) se agrega gota a gota en tert–butil 6–(4– (benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1–metil–1,2,3,4–

tetrahidroquinoxalin–6–il)picolinato (25H) (79 mg, 0,16 mmol) en DCM (2,0 mL) a 0 °C. La mezcla se deja entibiar hasta temperatura ambiente y es agitada durante 72 horas. La mezcla es concentrada, triturada con dietiléter, es filtrada, y es secada *in vacuo* para proveer 62 mg (70%) del producto deseado ácido 6–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1–metil–1,2,3,4–tetrahidroquinoxalin–6–il)picolínico (25): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,28 (1H, s), 8,01–7,72 (5 H, m), 7,45–7,30 (2 H, m), 7,21 (1H, t), 6,82 (1H, d), 4,03 (2 H, t), 3,45 (2 H, t), 3,00 (3 H, s), MS (ESI(+)): m/z 446,0 (M + H).

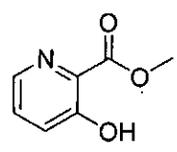
Ejemplo 26

Síntesis de ácido 6–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1–metil– 1,2,3,4–tetrahidroquinoxalin–6–il)–3–(3–fenoxipropoxi)picolínico (26):



(26)

Etapa 1: Preparación de metil 3–hidroxipicolinato (26A).

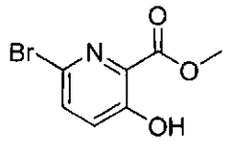


(26A)

Se agrega gota a gota ácido sulfúrico concentrado (19 mL) en una mezcla de ácido 3–hidroxi picolínico (23,0 g, 165 mmol) en metanol (700 mL) a temperatura ambiente. La mezcla es calentada hasta reflujo durante 72 horas, enfriada y concentrada. La mezcla es neutralizada con bicarbonato y es extractada con EtOAc. Las fases orgánicas son lavadas con solución salina, secadas empleando Na_2SO_4, son concentradas bajo presión reducida para proveer 21,7 g (85%) del

producto deseado metil 3–hidroxipicolinato (26A): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,63 (1H, s), 8,28 (1H, dd), 7,39 (2 H, m), 4,06 (3 H, s).

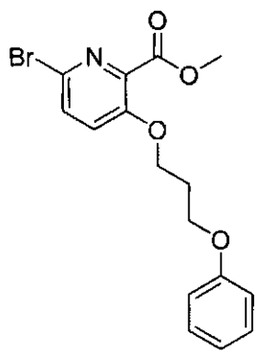
Etapa 2: Preparación de metil 6–bromo–3–hidroxipicolinato (26B).



(26B)

Se agrega bromo (5,02 g, 31,4 mmol) gota a gota en una mezcla de metil 3–hidroxipicolinato (26A) (3,67 g, 26,4 mmol) en agua (75 mL) a temperatura ambiente y la mezcla es agitada durante 2,5 horas. El precipitado es filtrado, lavado con agua y secado *in vacuo* para proveer 4,18 g (75%) del producto deseado metil 6–bromo–3– hidroxipicolinato (26B): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 10,67 (1H, s), 7,69 (1H, d), 7,42 (1H, d), 3,88 (3 H, s).

Etapa 3: Preparación de metil 6–bromo–3–(3– fenoxipropoxi)picolinato (26C).

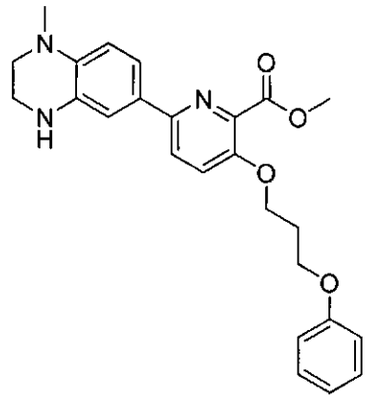


(26C)

Se agrega hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 172 mg, 4,53 mmol) a una mezcla de metil 6–bromo–3–hidroxipicolinato (26B) (1,0 g, 4,31 mmol) y 3–fenoxipropil bromuro (927 mg, 4,31 mmol) en DMA (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla es calentada hasta 100 °C durante 1,75 horas, enfriada, es diluida con ácido cítrico al 10% y es extractada con EtOAc. Las fases orgánicas son lavadas con solución salina, secadas empleando Na_2SO_4, y son concentradas bajo presión reducida. El material crudo es purificado mediante cromatografía de

columna flash en sílica gel eluyendo con un gradiente de PE:EtOAc 100:0–75:25, para proveer 1,35 g (86%) del producto deseado metil 6–bromo–3–(3–fenoxipropoxi)picolinato (26C): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (1H, d), 7,27 (2 H, m), 6,92 (2 H, m), 4,25 (2 H, t), 4,19 (2 H, t), 3,92 (3 H, s), 2,30 (2 H, t).

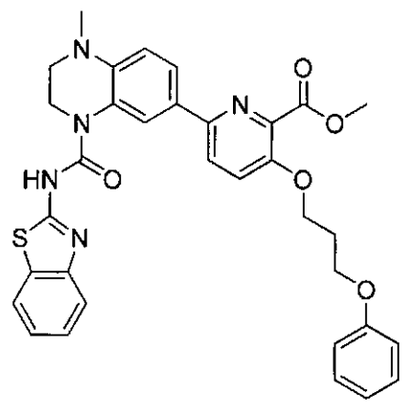
Etapa 4: Preparación de metil 6–(1–metil–1,2,3,4–tetrahidroquinoxalin–6–il)–3–(3–fenoxipropoxi)picolinato (26D).



(26D)

Metil 6–bromo–3–(3–fenoxipropoxi)picolinato (26C) (141 mg, 0,38 mmol) en 1,4–dioxano (1,0 mL) se agrega gota a gota en una mezcla de 1–metil–6–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1,2,3,4–tetrahidroquinoxalina (25F) (105 mg, 0,38 mmol), K_2CO_3 (207 mg, 1,52 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (12,1 mg, 0,038 mmol), y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (11,3 mg, 0,015 mmol) en 1,4–dioxano (2,5 mL) y agua (1,3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla es calentada mediante microondas (150 W) hasta 100 °C durante 5 min, enfriada, diluida con agua y es extractada con EtOAc. Las fases orgánicas son lavadas con solución salina, secadas empleando Na_2SO_4, son filtradas, y concentradas bajo presión reducida. El material crudo es purificado mediante cromatografía de columna flash en sílica gel eluyendo con un gradiente de PE:EtOAc 100:0–70:30, para proveer 27 mg (16%) del producto deseado metil 6–(1– metil–1,2,3,4–tetrahidroquinoxalin–6–il)–3–(3–fenoxipropoxi)picolinato (26D): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71–7,23 (6 H, m), 6,92 (3 H, m), 6,58 (1H, d), 4,31– 4,13 (6 H, m), 3,98 (2 H, t), 3,92 (3 H, s), 2,30 (2 H, t).

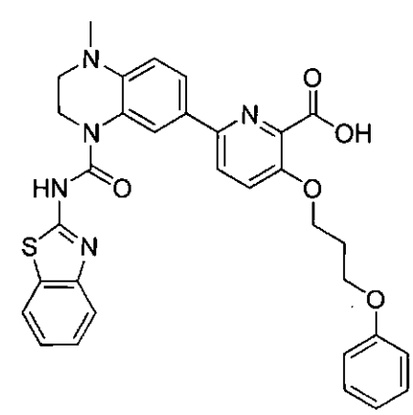
Etapa 5: Preparación de metil 6–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1–metil–1,2,3,4–tetrahidroquinoxalin–6–il)–3–(3–fenoxipropoxi)picolinato (26E).



(26E)

Metil 6–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1–metil–1,2,3,4–tetrahidroquinoxalin–6–il)–3–(3–fenoxipropoxi)picolinato (26E) (24 mg, 64%) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 25, salvo que se emplea metil 6–(1–metil–1,2,3,4–tetrahidroquinoxalin–6–il)–3–(3–fenoxipropoxi)picolinato (26D) en lugar de tert–butil 6–(1–metil–1,2,3,4–tetrahidroquinoxalin–6–il)picolinato (25G) en la etapa 8 del ejemplo 25. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (1H, s), 7,78 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,39 (2 H, d), 7,30–7,17 (4 H, m), 6,97–6,90 (3 H, m), 6,50 (1H, d), 4,29 (2 H, t), 4,22 (2 H, t), 3,90 (2 H, t), 3,79 (3 H, s), 3,38 (2 H, t), 2,94 (3 H, s), 2,32 (2 H, t).

Etapa 6: Preparación del compuesto del título ácido 6–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1–metil–1,2,3,4–tetrahidroquinoxalin–6–il)–3–(3–fenoxipropoxi)picolínico (26).

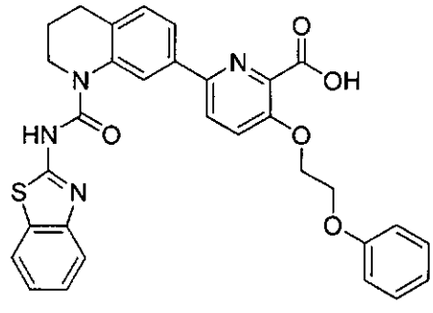


(26)

El compuesto del título ácido 6–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1–metil–1,2,3,4–tetrahidroquinoxalin–6–il)–3–(3–fenoxipropoxi)picolínico (26) es preparado mediante el siguiente procedimiento: LiOH (12 mg, 10 eq) se agrega a una mezcla de metil 6–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1–metil–1,2,3,4–tetrahidroquinoxalin–6–il)–3–(3–fenoxipropoxi)picolinato (26E) (25 mg, 0,041 mmol) en MeOH (0,5 mL) y agua (0,25 mL) a temperatura ambiente. La mezcla es calentada hasta 55 °C durante 14 horas, enfriada hasta 0 °C y es acidificada con HCl 1 N hasta pH ~4. El precipitado resultante es filtrado, lavado con agua y secado *in vacuo* para proveer 15 mg (61%) del producto deseado ácido 6–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1–metil–1,2,3,4–tetrahidroquinoxalin–6–il)–3–(3–fenoxipropoxi)picolínico (26): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,13 (1H, bs), 7,83 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,65 (2 H, m), 7,37 (1H, t), 7,32–7,18 (4 H, m), 6,94 (3 H, m), 6,79 (1H, d), 4,26 (2 H, t), 4,15 (2 H, t), 4,02 (2 H, t), 3,41 (2 H, t), 2,97 (3 H, s), 2,17 (2 H, t). MS (ESI(+)): m/z 596,1 (M + H).

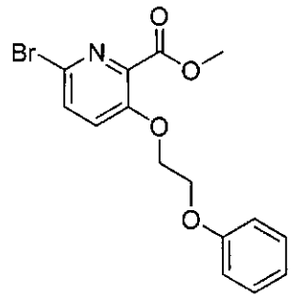
Ejemplo 27

Síntesis de ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–fenoxietoxi)picolínico (27):



(27)

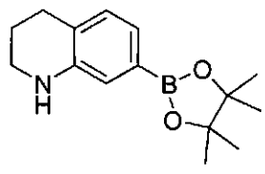
Preparación de metil 6–bromo–3–(2–fenoxietoxi)picolinato (27A).



(27A)

Una mezcla de metil 6–bromo–3–hidroxipicolinato (26B) (308 mg, 1,33 mmol) y 2–fenoxietanol (183 mg, 1,33 mmol) es agitada en DCM seco (10 mL). Se agrega PPh_3 unido a poliestireno (665 mg, 2,0 mmol), seguido por la adición gota a gota de DIAD (0,387 mL, 2,0 mmol). La mezcla es agitada durante 48 horas, entonces es filtrada a través de Celite y concentrada bajo presión reducida. El material crudo es purificado mediante cromatografía de columna flash en sílica gel eluyendo con un gradiente de PE/EtOAc 9:1–7:3 para proveer 334 mg (72%) del compuesto deseado metil 6–bromo–3–(2–fenoxietoxi)picolinato (27A): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58–6,90 (7 H, m), 4,43 (2 H, m), 4,34 (2 H, m), 3,91 (3 H, s).

Etapa 2: Preparación de 7–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1,2,3,4–tetrahidroquinolina (27B).

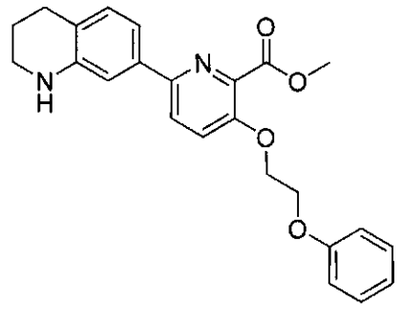


(27B)

7–bromo–1,2,3,4–tetrahidroquinolina (1E) (375 mg, 1,77 mmol) en 1,4–dioxano anhidro (3 mL) se agrega gota a gota en una mezcla de bis(pinacolato)diboro (628 mg, 2,48 mmol), acetato de potasio (416 mg, 4,24 mmol), tris(dibencilideneacetona)–dipaladio(0) (40 mg, 0,044 mmol), y 2–diciclohexilfosfino–2',4',6'–tri–iso–propil–1,1'–bifenilo (84 mg, 0,18 mmol) en 1,4–dioxano anhidro (4 mL) a 95 °C. La mezcla de reacción es agitada a 95 °C durante 3,5 horas, enfriada hasta temperatura ambiente, es diluida con EtOAc, lavada con agua, solución salina, secada empleando $MgSO_4$, es filtrada, y concentrada bajo

presión reducida. El material crudo es precipitado a partir de EtOAc/PE para proveer 7–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1,2,3,4–tetrahidroquinolina (27B): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,08 (1 H, dd), 6,97–6,95 (2 H, m), 3,31 (2 H, t), 2,78 (2 H, t), 1,93 (2 H, m), 1,32 (12 H, s).

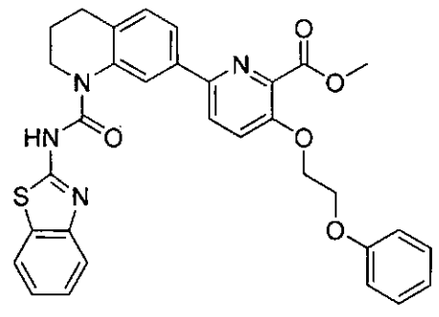
Etapa 3: Preparación de metil 3–(2–fenoxietoxi)–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (27C).



(27C)

Metil 6–bromo–3–(2–fenoxietoxi)picolinato (27A) (327 mg, 0,93 mmol), 7–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1,2,3,4–tetrahidroquinolina (27B) (181 mg, 0,7 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (30 mg, 0,09 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (26 mg, 0,04 mmol) y K_2CO_3 (322 mg, 2,33 mmol) son agitados en 1,4–dioxano (2 mL) y agua (1 mL) a 90 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción es dejada enfriar hasta temperatura ambiente y es diluida con EtOAc (5 ml), lavada con H_2O, secada empleando MgSO4, filtrada, y concentrada bajo presión reducida. El material crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de PE/EtOAc 9:1–7:3, para proveer 205 mg (72%) del producto deseado metil 3–(2–fenoxietoxi)–6–(1 ,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (27C): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (1 H, m), 7,44 (1 H, m), 7,27 (2 H, m), 7,13 (2 H, s), 6,94 (4 H, m), 4,40 (2 H, m), 4,34 (2 H, m), 3,90 (3 H, s), 3,27 (2 H, t), 2,76 (2 H, t), 1,92 (2 H, m).

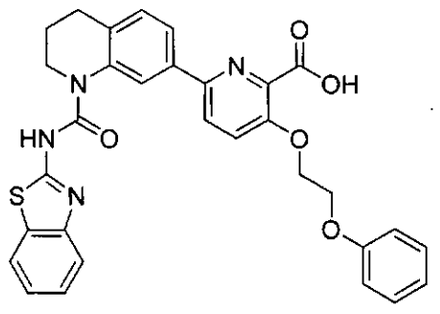
Etapa 4: Preparación de metil 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–fenoxietoxi)picolinato (27D).



(27D)

Metil 3–(2–fenoxietoxi)–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (27C) (81 mg, 0,2 mmol) y 4–nitrofenilo benzo[d]tiazol–2–ilcarbamato (19) (127 mg, 0,4 mmol) son calentados a reflujo en acetonitrilo (5 mL) durante 24 horas. Después de enfriamiento, la mezcla es concentrada bajo presión reducida y es purificada mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de PE (100%) a PE/EtOAc (4:6), para proveer 114 mg (97%) del producto deseado metil 6–(1– (benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–fenoxietoxi)picolinato (27D). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (1H, s), 7,85 (1 H, d), 7,73 (1 H, m), 7,44 (3 H, m), 7,29 (4 H, m), 7,09 (1H, m), 6,94 (3 H, m), 4,44 (2 H, m), 4,37 (2 H, m), 3,88 (2 H, m), 3,78 (3 H, m), 2,74 (2 H, m), 2,00 (2 H, m).

Etapa 5: Preparación del compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–fenoxietoxi)picolínico (27).



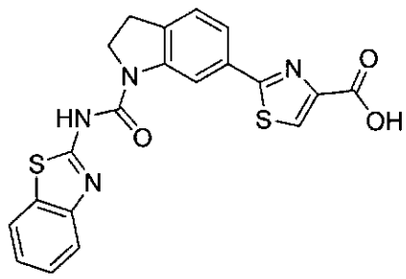
(27)

El compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–fenoxietoxi)picolínico (27) es preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de metil 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–fenoxietoxi)picolinato (27D) (114 mg, 0,20 mmol) y LiOH (18 mg, 0,75 mmol) es agitada en MeOH (3 mL) y

agua (1 mL) durante 20 horas. La mezcla es disuelta con éter de dietilo (2 mL) y la fase acuosa es separada y es acidificada con HCl 1M. El precipitado es filtrado, lavado con EtOAc, y secado para proveer 83 mg (75%) del producto deseado ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–fenoxietoxi)picolínico (27): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 7,98 (1H, d), 7,77 (2 H, d), 7,65 (1 H, m), 7,38–7,18 (6 H, m), 6,99–6,91 (4 H, m), 4,46 (2 H, m), 4,31 (2 H, m), 3,93 (2 H, m), 2,79 (2 H, m), 1,90 (2 H, m), LC/MS (APCI): m/z 567,2 (M + H).

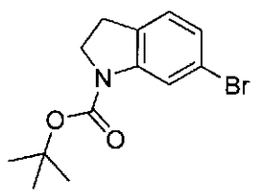
Ejemplo 28

Síntesis de ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)indolin–6–il)tiazol–4–carboxílico (28):



(28)

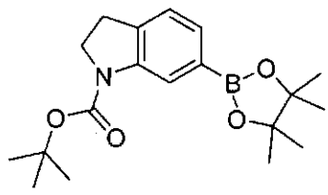
Etapa 1: Preparación de tert–butil 6–bromoindolin–1–carboxilato (28A).



(28A)

clorhidrato de 6–bromo–indolina (118 mg, 0,5 mmol), $(Boc)_2O$ (137 mg, 0,63 mmol) y K_2CO_3 (76 mg, 0,55 mmol) son agitados en MeOH (5 mL) durante 72 horas. La mezcla es disuelta con DCM (10 mL), lavada con agua, la fase orgánica es secada empleando $MgSO_4$, es filtrada, y concentrada bajo presión reducida para proveer 156 mg (96%) del producto deseado tert–butil 6–bromoindolin–1–carboxilato (28A): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,02 (3 H, m), 3,97 (2 H, t), 3,02 (2 H, t), 1,53 (9 H, s).

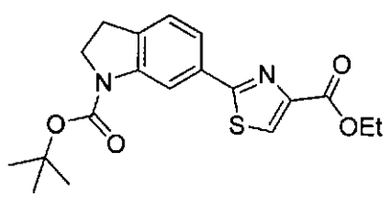
Etapa 2: Preparación de tert–butil 6–(4,4,5,5–tetrametil–1, 3,2– dioxaborolan–2–il)indolin–1–carboxilato (28B).



(28B)

Una mezcla de tert–butil 6–bromoindolin–1–carboxilato (28 A) (156 mg, 0,52 mmol), bis(pinacolato)diboro (173 mg, 0,68 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (9 mg, 0,012 mmol, 2,2 mol %) y acetato de potasio (154 mg, 1,57 mmol) en tolueno (3 mL) es calentada hasta 150 °C en un reactor para microondas durante 40 min. Después de enfriamiento, la mezcla es disuelta con DCM (5 mL), lavada con agua, secada empleando $MgSO_4$, filtrada, y concentrada bajo presión reducida. El material crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de PE/EtOAc (9:1), para proveer 69 mg (38%) del producto deseado tert–butil 6–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)indolin–1–carboxilato (28B): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (2 H, m), 7,12 (1H, m), 3,96 (2 H, t), 3,09 (2 H, t), 1,57 (9 H, s), 1,30 (12 H, s).

Etapa 3: Preparación de etil 2–(1–(tert–butoxicarbonil)indolin–6–il)tiazol–4–carboxilato (28C).

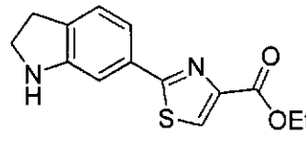


(28C)

Una mezcla de tert–butil 6–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)indolin–1–carboxilato (28B) (69 mg, 0,2 mmol), etil 2–bromotiazol–4–carboxilato (43 mg, 0,2 mmol), K_2CO_3 (69 mg, 0,5 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (6,0 mg, 0,02 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (6,0 mg, 0,003 mmol) en 1,4–dioxano (6 mL) y agua (1 mL) es calentada hasta 90 °C durante 24 horas. Después de

enfriamiento la mezcla es extractada en DCM, lavada con H_2O, secada empleando $MgSO_4$, es filtrada, y concentrada bajo presión reducida. El material crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de PE/EtOAc (9:1), para proveer 46 mg (61%) del producto deseado etil 2–(1–(tert– butoxicarbonil)indolin–6–il)tiazol–4–carboxilato (28C): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (1H, s), 7,18 (1H, dd), 6,95 (1H, dd), 6,43 (1H, dd), 4,44 (2 H, m), 3,99 (2 H, m), 3,11 (1H, t), 2,97 (1H, t), 1,54 (9 H, s), 1,45 (3 H, t). LC/MS (APCI): m/z 375,0 (M + H).

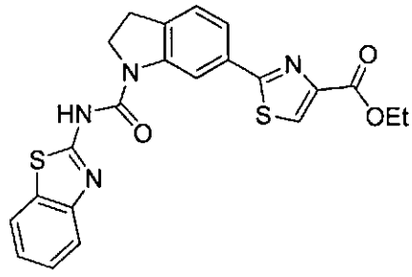
Etapa 4: Preparación de etil 2–(indolin–6–il)tiazol–4–carboxilato (28D).



(28D)

A etil 2–(1–(tert–butoxicarbonil)indolin–6–il)tiazol–4–carboxilato (28C) (46 mg, 0,12 mmol) se agrega DCM (5 ml) y TFA (1 ml) y es agitada durante 2,5 horas. La mezcla es concentrada bajo presión reducida para proveer 56 mg del producto deseado etil 2–(indolin–6–il)tiazol–4–carboxilato (28D): LC/MS (APCI): m/z 275,0 (M + H).

Etapa 5: Preparación de etil 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)indolin–6–il)tiazol–4–carboxilato (28E).

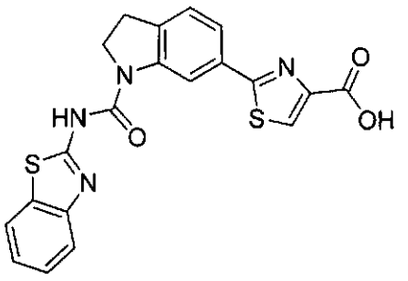


(28E)

Una mezcla de etil 2–(indolin–6–il)tiazol–4–carboxilato (28D) (56 mg, 0,14 mmol), K_2CO_3 (22 mg, 0,16 mmol), y 4–nitrofenilo benzo[d]tiazol–2–ilcarbamato (19) (48 mg, 0,15 mmol) es calentada hasta reflujo en acetonitrilo (3 mL) durante 5,5 horas.

La mezcla de reacción es enfriada hasta temperatura ambiente y es diluida en EtOAc (5 mL), lavada con agua, secada empleando $MgSO_4$, es filtrada, y concentrada bajo presión reducida. El material crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de PE/EtOAc (1:1), para proveer 22 mg (34%) del producto deseado etil 2– (1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)indolin–6–il)tiazol–4–carboxilato (28E): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,68 (2 H, m), 7,52 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,25 (2 H, m), 4,43 (2 H, q), 4,22 (2 H, m), 3,18 (2 H, m) 1,45 (3 H, t). LC/MS (APCI): m/z 451,1 (M + H).

Etapa 6: Preparación del compuesto del título ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)indolin–6–il)tiazol–4–carboxílico (28).

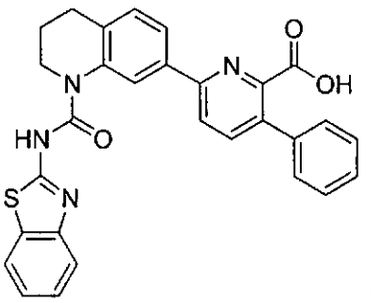


(28)

El compuesto del título ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)indolin–6–il)tiazol–4–carboxílico (28) es preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de etil 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)indolin–6–il)tiazol–4–carboxilato (28E) (22 mg, 0,05 mmol) y LiOH (12 mg, 0,49 mmol) es agitada en MeOH (2 mL) y agua (1 mL) durante 20 h. La mezcla es disuelta con EtOAc (5 mL) y es acidificada con HCl 1M. La fase orgánica was aislada, lavada con H_2O, secada empleando $MgSO_4$, es filtrada y concentrada bajo presión reducida. El material crudo es purificado mediante HPLC, para proveer 3,0 mg (14%) del producto deseado ácido 2–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)indolin–6–il)tiazol–4–carboxílico (28). LC/MS (APCI): m/z 423,1 (M + H), 844,8 (2M+1).

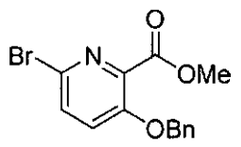
Ejemplo 29

Síntesis de ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–fenilpicolínico (29):



(29)

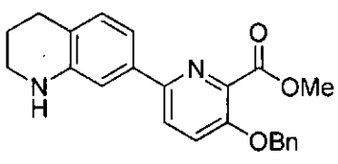
Etapa 1: Preparación de metil 3–(benciloxi)–6–bromopicolinato (29A).



(29A)

Bromuro de bencilo (3,87 g, 22,6 mmol), se agrega a una suspensión de metil 6–bromo–3–hidroxipicolinato (5,00 g, 21,6 mmol) y K_2CO_3 (5,96 g, 43,1 mmol) en DMF anhidro (40 mL). La mezcla de reacción es calentada a 60 °C durante 18 horas, enfriada hasta temperatura ambiente, y vertida en una mezcla hielo/ agua. Después de agitar durante 2,5 horas, el precipitado es recolectado mediante filtración, lavado con agua, y secado para proveer el producto deseado metil 3–(benciloxi)–6–bromopicolinato (29A).

Etapa 2: Preparación de metil 3–(benciloxi)–6–(1, 2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (29B).

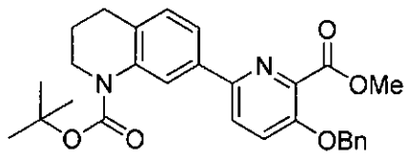


(29B)

A 7–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1,2,3,4–tetrahidroquinolina (27B) (1,16 g, 4,48 mmol), metil 3–(benciloxi)–6– bromopicolinato (29A) (1,44 g, 4,48

mmol), K_2CO_3 (1,546 g, 11,2 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,144 g, 0,45 mmol), y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (126 mg, 0,18 mmol) se agrega 1,4–dioxano (30 mL) y agua (15 mL). La mezcla de reacción es calentada hasta 90 °C durante 1,5 horas, enfriada hasta temperatura ambiente, concentrada, es diluida con EtOAc, es lavada secuencialmente con agua, solución salina, secada empleando $MgSO_4$, es filtrada, y concentrada bajo presión reducida. El material crudo es precipitado desde EtOAc/PE para proveer el producto metil 3–(benciloxi)–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (29B). Se aísla material adicional desde el filtrado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de PE:EtOAc 73:27–63:37, para proveer el producto deseado (29B): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (1 H, d), 7,48–7,44 (2 H, m), 7,43–7,31 (4 H, m), 7,21 (1 H, d), 7,16 (1 H, dd), 7,01 (1 H, d) 5,21 (2 H, s), 3,98 (3 H, s), 3,34 (2 H, m), 2,79 (2 H, t), 1,96 (2 H, m).

Etapa 3: Preparación de tert–butil 7–(5–(benciloxi)–6– (metoxicarbonil)piridin–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (29C).

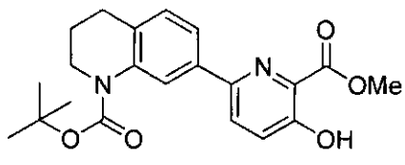


(29C)

Una mezcla de metil 3–(benciloxi)–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (29B) (3,41 g, 9,10 mmol) y di–tert–butil dicarbonato (5,96 g, 27,3 mmol) es calentada hasta 100 °C durante 17 horas, enfriada hasta temperatura ambiente, es diluida con DCM, lavada con agua, secada empleando $MgSO_4$, es filtrada, y concentrada bajo presión reducida. El material crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de PE:EtOAc 83:17–65:35 para proveer el producto deseado tert–butil 7–(5–(benciloxi)–6–(metoxicarbonil)piridin–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)– carboxilato (29C): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (1 H, d), 7,75 (1 H, d), 7,58 (1 H, dd), 7,49–7,30 (6

H, m), 7,13 (1 H, d), 5,23 (2 H, s), 3,99 (3 H, s), 3,73 (2 H, m), 2,79 (2 H, t), 1,94 (2 H, m), 1,55 (9 H, s).

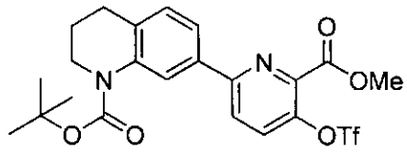
Etapa 4: Preparación de tert–butil 7–(5–hidroxi–6– (metoxicarbonil)piridin–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (29D).



(29D)

A una solución de tert–butil 7–(5–(benciloxi)–6– (metoxicarbonil)piridin–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (29C) (2,72 g, 5,74 mmol) en EtOAc (80 mL) y EtOH (80 mL) y ácido acético glacial (–30 gotas) se agrega 10% Pd–C (420 mg). La mezcla de reacción es agitada bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 hrs, es filtrada a través de un taco de Celite, y es concentrada para proveer el producto deseado tert–butil 7–(5–hidroxi–6–(metoxicarbonil)piridin–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (29D): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,67 (1 H, s), 8,30 (1 H, d), 7,86 (1 H, d), 7,56 (1 H, dd), 7,42 (1 H, d), 7,15 (1 H, d), 4,05 (3 H, s), 3,74 (2 H, m), 2,80 (2 H, t), 1,95 (2 H, m), 1,56 (9 H, s).

Etapa 5: Preparación de tert–butil 7–(6–(metoxicarbonil)–5–(trifluorometilsulfoniloxi)piridin–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (29E).

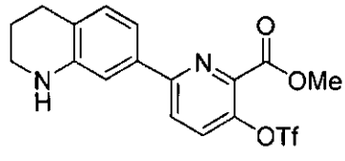


(29E)

Se agrega gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (1,93 g, 6,86 mmol) en tert–butil 7–(5–hidroxi–6–(metoxicarbonil)piridin–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (29D) (2,40 g, 6,23 mmol) y TEA (0,95 g, 9,35 mmol) en DCM anhidro (25 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción es agitada a 0 °C durante 1,5 horas, es diluida con DCM, lavada con ácido cítrico al 10%, secada empleando $MgSO_4$,

filtrada, y concentrada bajo presión reducida. El material crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de PE:EtOAc 88:12 – 82:18 para proveer tert–butil 7–(6–(metoxicarbonil)–5–(trifluorometilsulfoniloxi)piridin–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (29E): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (1 H d), 7,95 (1 H, d), 7,71 (1 H, d), 7,66 (1 H, dd), 7,19 (1 H, d), 4,04 (3 H, s), 3,75 (2 H, m), 2,82 (2 H, t), 1,96 (2 H, m), 1,56 (9 H, s).

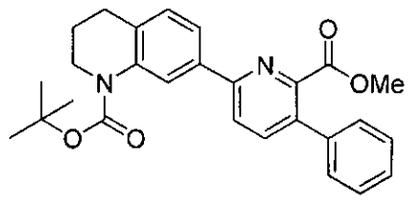
Etapa 6: Preparación de metil 6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(trifluorometilsulfoniloxi)picolinato (29F).



(29F)

Se agrega ácido trifluoroacético (18 mL) en tert–butil 7–(6– (metoxicarbonil)–5–(trifluorometilsulfoniloxi)piridin–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (29E) (2,00 g, 3,9 mmol) en DCM anhidro (25 mL). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas, es concentrada bajo presión reducida, es diluida con DCM, y es lavada con $NaHCO_3$ saturado. La fase acuosa es extractada con DCM. Las fases orgánicas combinadas son secadas empleando $MgSO_4$, filtradas, y concentradas bajo presión reducida para proveer el producto deseado metil 6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(trifluorometilsulfoniloxi)picolinato (29F) con pureza suficiente para un uso posterior. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (1 H d), 7,66 (1 H, d), 7,39 (1 H, d), 7,29 (1 H, dd), 7,08 (1 H, d), 4,03 (3 H, s), 3,39 (2 H, m), 2,83 (2 H, t), 2,02 (2 H, m).

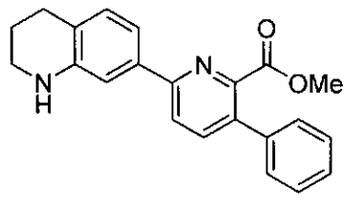
Etapa 7: Preparación de tert–butil 7–(6–(metoxicarbonil)–5–fenilpiridin–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (29G).



(29G)

Tert–butil 7–(6–(metoxicarbonil)–5–(trifluorometilsulfoniloxi)piridin–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (29E) (40 mg, 0,077 mmol), ácido fenilborónico (11 mg, 0,093 mmol, 1,2 eq), K_2CO_3 (27 mg, 0,19 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (2,5 mg, 0,0077 mmol), y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (2,2 mg, 0,003 mmol) en 1,4–dioxano (0,5 mL) y agua (0,25 mL) son calentados hasta 90 °C durante 75 minutos, enfriados hasta temperatura ambiente, diluidos con EtOAc, lavados con agua, solución salina, secados empleando $MgSO_4$, filtrados, y concentrados bajo presión reducida. El material crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de PE:EtOAc 88:12–82:18, para proveer el producto deseado tert–butil 7–(6–(metoxicarbonil)–5–fenilpiridin–2–il)– 3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (29G): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (1 H, d), 7,88 (1 H, d), 7,80 (1 H, d), 7,71 (1 H, dd), 7,48–7,37 (5 H, m), 7,19 (1 H, d), 3,80–3,70 (5 H, m), 2,82 (2 H, t), 1,96 (2 H, m), 1,57 (9 H, s).

Etapa 8: Preparación de metil 3–feni1–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin– 7–il)picolinato (29H).

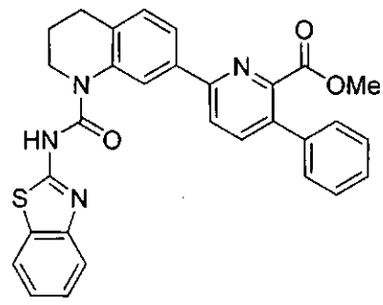


(29H)

Metil 3–feni1–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (29H) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea tert–butil 7–(6–(metoxicarbonil)–5–fenilpiridin–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)– carboxilato (29G) en lugar de tert–butil 7–(6–(metoxicarbonil)–5–

(trifluorometilsulfoniloxi)piridin–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (29E) en la etapa 6 del ejemplo 29.

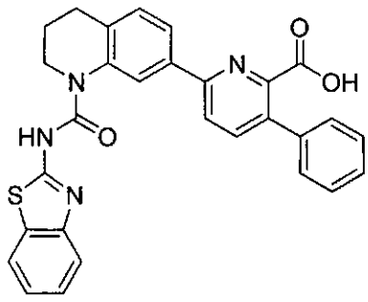
Etapa 9: Preparación de metil 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–fenilpicolinato (29I).



(29I)

Una mezcla de metil 3–feni1–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (29H) (17 mg, 0,049 mmol) y 4–nitrofenilo benzo[d]tiazol–2–ilcarbamato (19) (15,5 mg, 0,049 mmol) en CH_3CN anhidro (0,8 mL) es calentada hasta reflujo durante 6 horas, enfriada hasta temperatura ambiente, concentrada bajo presión reducida, y el material crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de PE:EtOAc 72:28–55:45, para proveer el producto deseado metil 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–fenilpicolinato (291): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (1 H, d), 8,13 (1 H, d), 7,85–7,76 (3 H, m), 7,66 (1 H, d), 7,48–7,35 (4 H, m), 7,34–7,28 (2 H, m), 6,89 (1 H, d), 3,98 (2 H, t), 3,71 (3 H, s), 2,85 (2 H, t), 2,09 (2 H, m).

Etapa 10: Preparación del compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–fenilpicolínico (29).

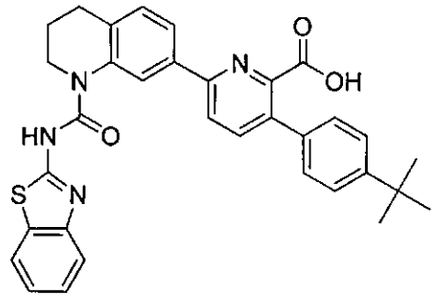


(29)

El compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–fenilpicolínico (29) es preparado mediante el siguiente procedimiento: A metil 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–fenilpicolinato (291) (23 mg, 0,044 mmol) en MeOH (0,55 mL) y agua (0,11 mL) se agrega una solución acuosa de LiOH (0,066 mL de 2,0 M, 0,13 mmol). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 15 horas, concentrada bajo presión reducida para retirar MeOH y es diluida con agua. El pH es ajustado a ~4 con 2 M HCl, y el precipitado resultante es aislado mediante filtración y es lavado con agua. El material crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de DCM:MeOH 98:2–92:8, para proveer el producto deseado ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–fenilpicolínico (29): MS (ESI(+)): m/z 507,1 (M + H).

Ejemplo 30

Síntesis de: ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(4–tert–butilfenil)picolínico (30):



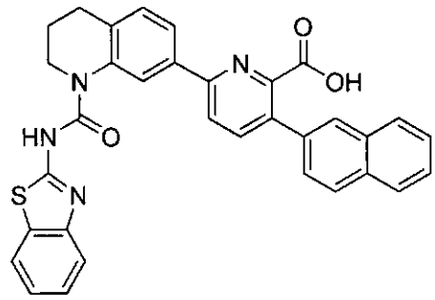
(30)

El compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(4–tert–butilfenil)picolínico (30) es preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(4–tert–butilfenil)picolínico (30) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea ácido 4–tert–butilfenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en la etapa 7 del ejemplo 29. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,43 (1 H, s), 7,94–7,85 (2 H, m), 7,81 (1

H, d), 7,76 (1 H, dd), 7,55–7,42 (5 H, m), 7,37 (1 H, dt), 7,28 (1 H, d), 7,19 (1 H, dt), 3,96 (2 H, t), 2,83 (2 H, t), 1,94 (2 H, m), 1,32 (9 H, s). MS (ESI(+)): m/z 563,2 (M + H).

Ejemplo 31

Síntesis de: ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(naphthalen–2–il)picolínico (31):

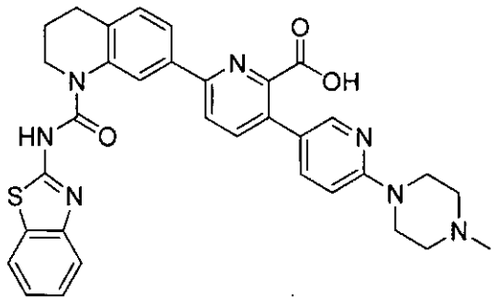


(31)

El compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(naphthalen–2–il)picolínico (31) es preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(naphthalen–2–il)picolínico (31) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea ácido 2–naftalenborónico en lugar de ácido fenilborónico en la etapa 7 del ejemplo 29. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,47 (1 H, s), 8,15–7,95 (5 H, m), 7,82 (2 H, m), 7,65–7,55 (3 H, m), 7,48 (1 H, d), 7,40–7,27 (2 H, m), 126–1 Al (2 H, m), 3,98 (2 H, t), 2,85 (2 H, t), 1,96 (2 H, m). MS (ESI(+)) m/z 557,0 (M + H).

Ejemplo 32

Síntesis de ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–6'–(4–metilpiperazin–1–il)–3,3'–bipiridina–2–carboxílico (32):

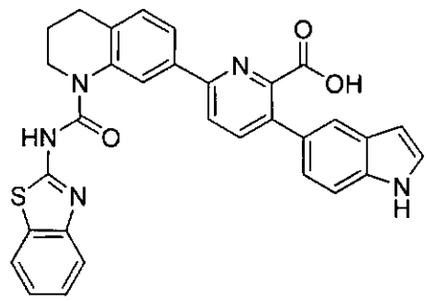


(32)

El compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–6'–(4–metilpiperazin–1–il)–3,3'–bipiridina–2–carboxílico (32) es preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–6'–(4–metilpiperazin–1–il)–3,3'–bipiridina–2–carboxílico (32) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea pinacol éster de ácido 2–(4–metilpiperazin–1–il)piridina–5–borónico en lugar de ácido fenilborónico en la etapa 7 del ejemplo 29. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,52 (1 H, s), 8,37 (1 H, d), 7,86 (1 H, dd), 7,76–7,62 (4 H, m), 7,46 (1 H, d), 7,30 (1 H, dt), 7,21 (1 H, d), 7,12 (1 H, dt), 6,82 (1 H, d), 3,96 (2 H, t), 3,60–3,40 (8 H, m), 2,81 (2 H, t), 2,22 (3 H, s), 1,92 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 606,0 (M + H).

Ejemplo 33

Síntesis de ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(1H–indo1–5–il)picolínico (33):



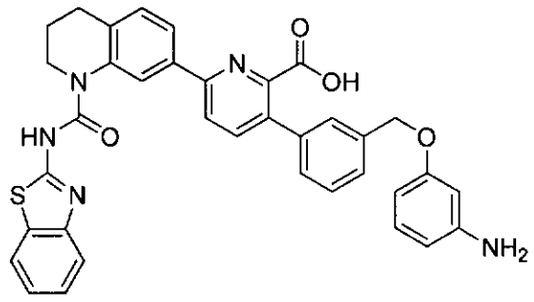
(33)

El compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(1H–indo1–5–il)picolínico (33) es preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–

tetrahidroquinolin–7–il)–3–(1H–indol–5–il)picolínico (33) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea pinacol éster de ácido 1–tert–butoxicarbonilindol–5–borónico en lugar de ácido fenilborónico en la etapa 7 del ejemplo 29. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,15 (1 H, s), 8,45 (1 H, s), 7,90–7,71 (5 H, m), 7,50–7,16 (7 H, m), 6,46 (1 H, s), 3,96 (2 H, m), 2,83 (2 H, t), 1,95 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 546,0 (M + H).

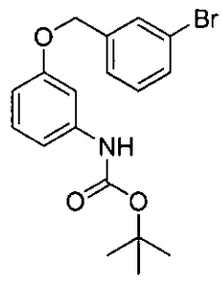
Ejemplo 34

Síntesis de ácido 3–(3–((3–aminofenoxi)metil)fenil)–6–(1– (benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolínico (34):



(34)

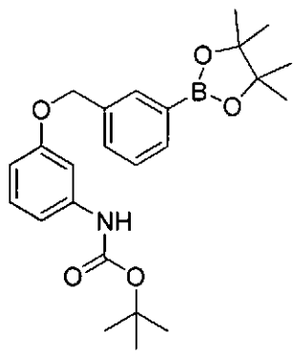
Etapa 1: Preparación de tert–butil 3–(3– bromobenciloxi)fenilcarbamato (34A).



(34A)

A tert–butil 3–hidroxifenilcarbamato (0,245 g, 1,17 mmol), K_2CO_3 (404 mg, 2,93 mmol), y 3–bromobencil bromuro (322 mg, 1,29 mmol) se agrega DMF anhidro (5 mL). La mezcla de reacción es calentada hasta 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción es enfriada hasta temperatura ambiente, vertida en agua y el precipitado resultante es recolectado mediante filtración y es lavado con agua para proveer el producto deseado tert–butil 3–(3–bromobenciloxi)fenilcarbamato (34A) con una pureza suficiente para un uso posterior.

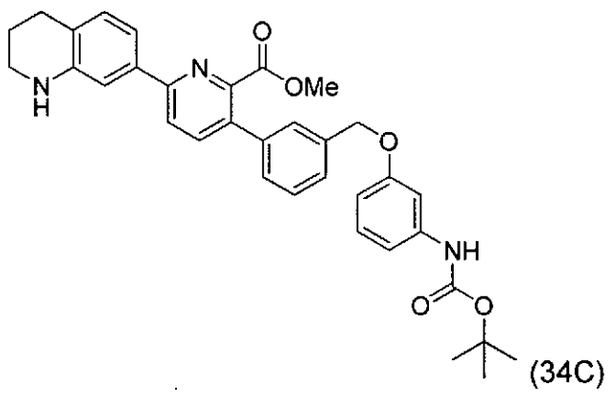
Etapa 2: Preparación de tert–butil 3–(3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2– dioxaborolan–2–il)benciloxi)fenilcarbamato (34B).



(34B)

Tert–butil 3–(3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)benciloxi)fenilcarbamato (34B) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea tert–butil 3–(3–bromobenciloxi)fenilcarbamato (34A) en lugar de 7–bromo–1,2,3,4–tetrahidroquinolina (1E) en la etapa 2 del ejemplo 27.

Etapa 3: Preparación de metil 3–(3–((3–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)metil)fenil)–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (34C).

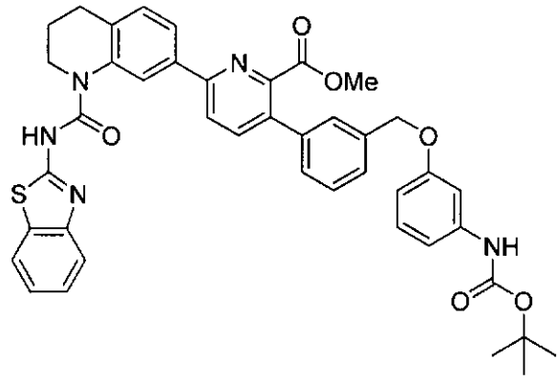


(34C)

3–(3–((3–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)metil)fenil)–6– (1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (34C) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea metil 6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(trifluorometilsulfoniloxi)picolinato (29F) en lugar de tert–

butil 7–(6–(metoxicarbonil)–5–(trifluorometilsulfoniloxi)piridin– 2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (29E), y tert–butil 3–(3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)benciloxi)fenilcarbamato (34B) en lugar de ácido fenilborónico en la etapa 7 del ejemplo 29.

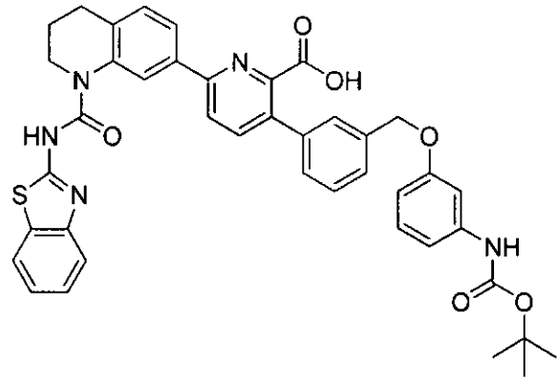
Etapa 4: Preparación de metil 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–((3–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)metil)fenil)picolinato (34D).



(34D)

Metil 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–((3–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)metil)fenil)picolinato (34D) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea metil 3–(3–((3–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)metil)fenil)–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (34C) en lugar de metil 3–feni1–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (29H) en la etapa 9 del ejemplo 29.

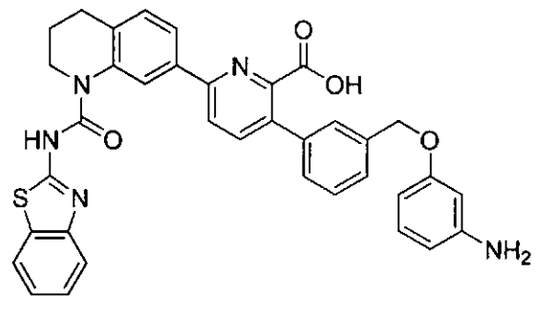
Etapa 5: Preparación de ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–((3–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)metil)fenil)picolínico (34E).



(34E)

ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–((3–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)metil)fenil)picolínico (34E) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea metil 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–((3–(tertbutoxicarbonilamino)fenoxi)metil)fenil)picolinato (34D) en lugar de metil 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–fenilpicolinato (291) en la etapa 10 del ejemplo 29.

Etapa 6: Preparación del compuesto del título ácido 3–(3–((3–aminofenoxi)metil)fenil)–6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolínico (34).



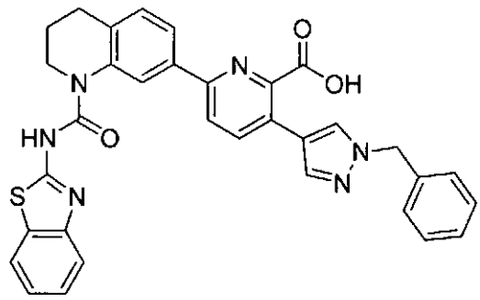
(34)

El compuesto del título ácido 3–(3–((3–aminofenoxi)metil)fenil)–6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il–picolínico (34) es preparado mediante el siguiente procedimiento: Se agrega ácido trifiuoracético (0,5 mL) se agrega a una solución de ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–((3–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)metil)fenil)picolínico (34E) (0,016 g, 0,022 mmol) en

DCM anhidro (0,75 mL). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas, concentrada bajo presión reducida, y el material crudo es triturado en éter de dietilo para proveer el producto deseado ácido 3–(3–((3–aminofenoxi)metil)fenil)–6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolínico (34): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,43 (1 H, s, br), 8,08 (1 H, d), 7,99 (1 H, d), 7,85–7,77 (2 H, m), 7,67 (1 H, s), 7,55–7,41 (4 H, m), 7,37 (1 H, t), 7,31 (1 H, d), 7,22 (1 H, t), 7,12 (1 H, t), 6,59–7,50 (2 H, m), 6,47 (1 H, d), 5,11 (2 H, s), 3,97 (2 H, t), 2,84 (2 H, t), 1,96 (2 H, m). MS (ESI(+)) m/z 628,1 (M + H).

Ejemplo 35

Síntesis de: ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(1–bencil–lH–pirazo1–4–il)picolínico (35):



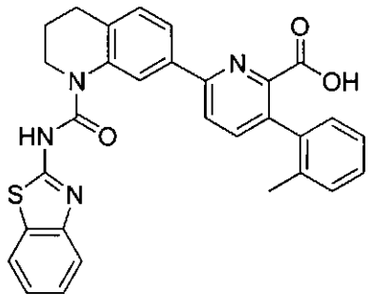
(35)

El compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(1–bencil–1H–pirazo1–4–il)picolínico (35) es preparado mediante el siguiente procedimiento: ace 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(1–bencil–1H–pirazo1–4–il)picolínico (35) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea metil 6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(trifluorometilsulfoniloxi)picolinato (29F) en lugar de tert–butil 7–(6–(metoxicarbonil)–5–(trifluorometilsulfoniloxi)piridin–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (29E), y pinacol éster de ácido 1–bencil–1H–pirazol–4–borónico en lugar de ácido fenilborónico en la etapa 7 del ejemplo 29. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,38 (1 H,

s, br), 8,19 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,95 (1 H, d), 7,85–7,78 (2 H, m), 7,75 (1 H, dd), 7,47 (1 H, d, br), 7,40–7,18 (8 H, m), 5,38 (2 H, s), 3,95 (2 H, t), 2,82 (2 H, t), 1,94 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 587,1 (M + H).

Ejemplo 36

Síntesis de: ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–o–tolilpicolínico (36):

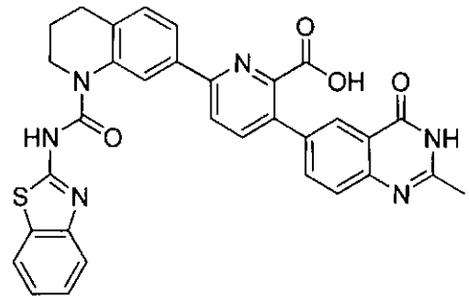


(36)

El compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–o–tolilpicolínico (36) es preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–o–tolilpicolínico (36) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea metil 6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3– (trifluorometilsulfoniloxi)picolinato (29F) en lugar de tert–butil 7–(6–(metoxicarbonil)–5–(trifluorometilsulfoniloxi)piridin–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (29E), y ácido 2–metilfenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en la etapa 7 del ejemplo 29. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,45 (1 H, s, br), 8,05 (1 H, d), 7,86–7,78 (3 H, m), 7,47 (1 H, d, br), 7,37 (1 H, dt), 7,3$_{3–7}$,18 (5 H, m), 7,14 (1 H, d), 3,98 (2 H, t), 2,85 (2 H, t), 2,13 (3 H, s), 1,96 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 521,1 (M + H).

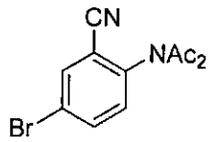
Ejemplo 37

Síntesis de ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–metil–4–oxo–3,4–dihidroquinazolin–6–il)picolínico (37):



(37)

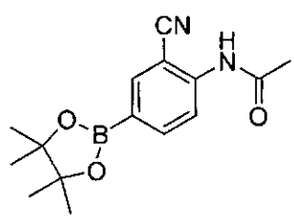
Etapa 1: Preparación de N–acetil–N–(4–bromo–2–cianofenil)acetamida (37A).



(37A)

Se agrega 4–dimetilaminopiridina (6,2 mg, 0,05 mmol) a una solución de 2–amino–5–bromobenzonitrilo (50 mg, 0,25 mmol) en piridina (1 mL) y anhídrido acético (0,26 mL). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 16 horas, concentrada, es diluida con EtOAc, lavada con HCl 1 M, $NaHCO_3$ saturado, es secada empleando $MgSO_4$, es filtrada, y concentrada bajo presión reducida. El material crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con PE:EtOAc 3:1 para proveer el producto deseado N–acetil–N–(4–bromo–2–cianofenil)acetamida (37A).

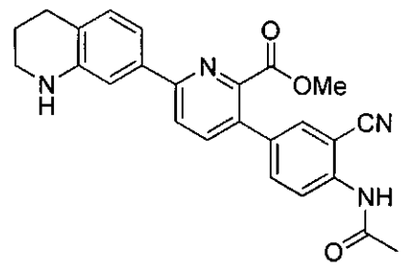
Etapa 2: Preparación de N–(2–ciano–4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2– dioxaborolan–2–il)fenil)acetamida (37B).



(37B)

N–(2–ciano–4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenil)acetamida (37B) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea N–acetil–N–(4–bromo–2–cianofenil)acetamida (37A) en lugar de 7–bromo–1,2,3,4–tetrahidroquinolina (1E) en la etapa 2 del ejemplo 27.

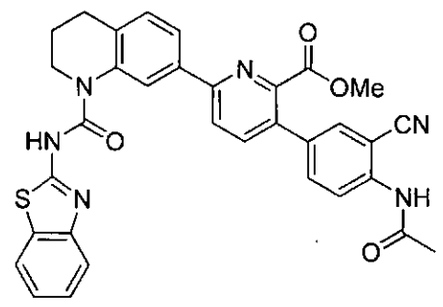
Etapa 3: Preparación de metil 3–(4–acetamido–3–cianofenil)–6– (1 ,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (37C).



(37C)

Metil 3–(4–acetamido–3–cianofenil)–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin– 7–il)picolinato (37C) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea metil 6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(trifluorometilsulfoniloxi)picolinato (29F) en lugar de tert–butil 7–(6–(metoxicarbonil)–5–(trifluorometilsulfoniloxi)piridin–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (29E), y N–(2–ciano–4–(4,4,5,5–tetrametil–l,3,2–dioxaborolan–2–il)fenil)acetamida (37B) en lugar de ácido fenilborónico en la etapa 7 del ejemplo 29.

Etapa 4: Preparación de metil 3–(4–acetamido–3–cianofenil)–6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (37D).

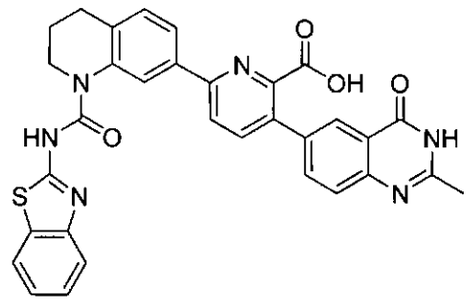


(37D)

Metil 3–(4–acetamido–3–cianofenil)–6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (37D) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea metil 3–(4–acetamido–3–cianofenil)–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (37C) en

lugar de metil 3–feni1–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (29H) en la etapa 9 del ejemplo 29.

Etapa 5: Preparación del compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–metil–4–oxo–3,4–dihidroquinazolin–6–il)picolínico (37).

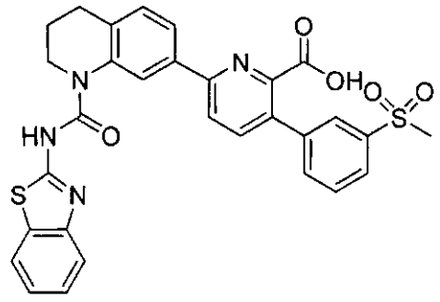


(37)

El compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–metil–4–oxo–3,4–dihidroquinazolin–6–il)picolínico (37) es preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–metil–4–oxo–3,4–dihidroquinazolin–6–il)picolínico (37) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea metil 3–(4–acetamido–3–cianofenil)–6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (37d) en lugar de metil 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–fenilpicolinato (29l) en la etapa 10 del ejemplo 29 y la mezcla de reacción es calentada hasta 50 °C durante 4 días. MS (ESI(+)): m/z 589,0 (M + H).

Ejemplo 38

Síntesis de: ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–(metilsulfonil)fenil)picolínico (38):

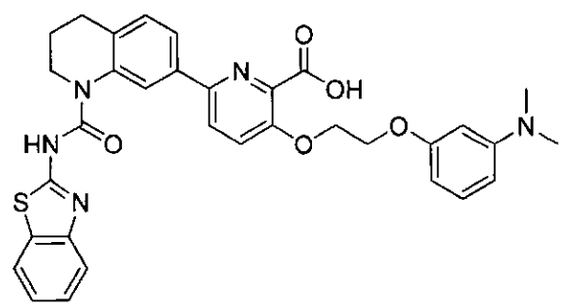


(38)

El compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–(metilsulfonil)fenil)picolínico (38) es preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–(metilsulfonil)fenil)picolínico (38) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea metil 6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(trifluorometilsulfoniloxi)picolinato (29F) en lugar de tert–butil 7–(6–(metoxicarbonil)–5–(trifluorometilsulfoniloxi)piridin–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (29E), y ácido 3–(metilsulfonil)fenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en la etapa 7 del ejemplo 29. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,47 (1 H, s), 8,07–8,00 (3 H, m), 7,95 (1 H, dt), 7,89 (1 H, d), 7,84–7,79 (2 H, m), 7,74 (1 H, t), 7,48 (1 H, d), 7,37 (1 H, dt), 7,30 (1 H, d), 7,22 (1 H, dt), 3,97 (2 H, t), 3,26 (3 H, s), 2,84 (2 H, t), 1,95 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 585,0 (M + H).

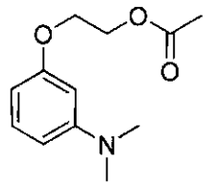
Ejemplo 39

Síntesis de: ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etoxi)picolínico (39):



(39)

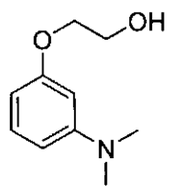
Etapa 1: Preparación de acetato de 2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etilo (39A).



(39A)

Acetato de 2–bromoetilo (1,34 g, 4,01 mmol) se agrega a una suspensión de 3–(dimetilamino)fenol (0,50 g, 3,64 mmol) y K_2CO_3 (1,5 g, 10,8 mmol) en DMF anhidro (3 mL). La mezcla de reacción es calentada hasta 80 °C durante 18 horas, enfriada hasta temperatura ambiente, es diluida con agua, es extractada with DCM. Las fases orgánicas son lavadas con solución salina, secadas empleando $MgSO_4$, filtradas, y concentradas bajo presión reducida. El material crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de PE:EtOAc 90:10–80:20, para proveer el compuesto deseado acetato de 2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etilo (39A).

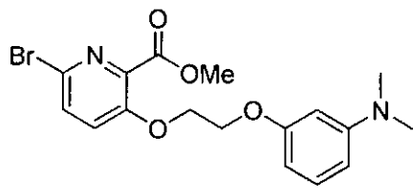
Etapa 2: Preparación de 2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etanol (39B).



(39B)

Se agrega una cantidad catalítica de metóxido de sodio (suficiente para asegurar una solución básica) a una solución de acetato de 2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etilo (39A) (0,545 g, 2,44 mmol) en MeOH anhidro (7 mL). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 2,5 horas antes de agregar una pequeña cantidad de resina acídica (Dowex 50WX8–200). La mezcla de reacción es filtrada, concentrada bajo presión reducida y el material crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de PE:EtOAc 66:34–50:50, para proveer el compuesto deseado 2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etanol (39B).

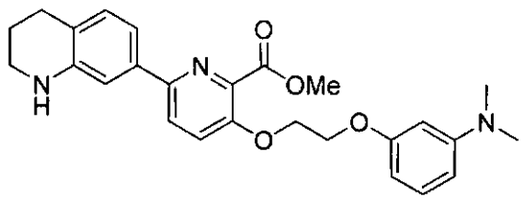
Etapa 3: Preparación de metil 6–bromo–3–(2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etoxi)picolinato (39C).



(39C)

se agrega PPh_3 unido a poliestireno (0,77 g a 1 mmol/g, 0,77 mmol, 1,5 eq) a una solución de metil 6–bromo–3–hidroxipicolinato (0,119 g, 0,51 mmol) y 2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etanol (39B) (0,093 g, 0,51 mmol) en DCM seco (5 mL). A esto se agrega dietil azodicarboxilato (0,134 mg, 0,77 mmol) gota a gota, y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 4 horas, es filtrada para retirar la resina, y es concentrada bajo presión reducida. El material crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de PE:EtOAc 75:25–60:40, para proveer el producto deseado metil 6–bromo–3–(2–(3– (dimetilamino)fenoxi)etoxi)picolinato (39C).

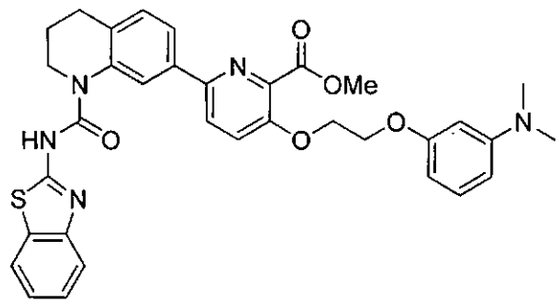
Etapa 4: Preparación de metil 3 –(2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etoxi)–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (39D).



(39D)

El metil 3–(2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etoxi)–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (39D) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea metil 6–bromo–3–(2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etoxi)picolinato (39C) en lugar de 3–(benciloxi)–6–bromopicolinato (29A) en la etapa 2 del ejemplo 29.

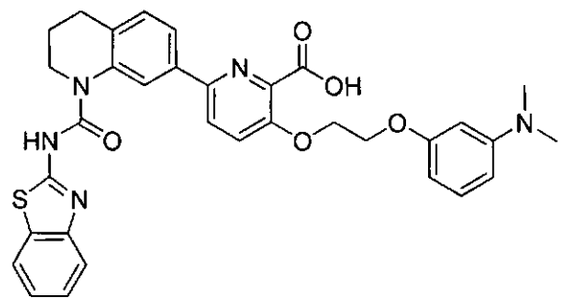
Etapa 5: Preparación de metil 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etoxi)picolinato (39E).



(39E)

El metil 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etoxi)picolinato (39E) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea metil 3–(2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etoxi)–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (39D) en lugar de metil 3–feni1–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (29H) en la etapa 9 del ejemplo 29.

Etapa 6: Preparación del compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etoxi)picolínico (39).



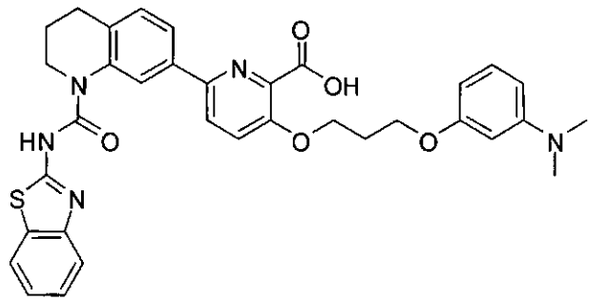
(39)

El compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etoxi)picolínico (39) es preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etoxi)picolínico (39) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea Metil 6–(1–

(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etoxi)picolinato (39E) en lugar de metil 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3– fenilpicolinato (29I) en la etapa 10 del ejemplo 29. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (1 H, s), 7,84 (1 H, d), 7,69 (1 H, d), 7,40–7,10 (5 H, m), 6,92 (1 H, s, br), 6,40–6,28 (3 H, m), 4,53 (2 H, t), 4,42 (2 H, t), 3,82 (2 H, s, br), 2,92 (6 H, s), 2,69 (2 H, t), 1,96 (2 H, m). MS (ESI(+)) m/z 610,0 (M + H).

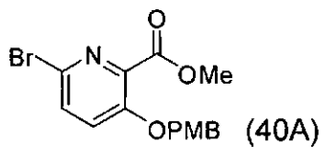
Ejemplo 40

Síntesis de ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–(3–(dimetilamino)fenoxi)propoxi)picolínico (40):



(40)

Etapa 1: Preparación de metil 6–bromo–3–(4– metoxibenciloxi)picolinato (40A).

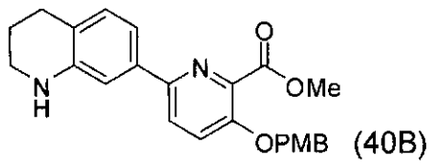


(40A)

Se agrega bromuro de 4–metoxibencilo (0,095 g, 0,47 mmol) gota a gota a una suspensión de metil 6–bromo–3–hidroxipicolinato (26B) (0,100 g, 0,43 mmol) y K_2CO_3 (0,089 g, 0,65 mmol) en acetona anhidra (2,5 mL). La mezcla de reacción es calentada a reflujo durante 3,5 horas, es enfriada hasta temperatura ambiente, y es concentrada bajo presión reducida. Se agrega agua y la mezcla es extractada con DCM. Las fases orgánicas son lavadas con NaOH 1 M, solución salina, son secadas empleando $MgSO_4$, son filtradas, y son concentradas bajo presión reducida. El concentrado es purificado mediante cromatografía de columna en

sílica gel eluyendo con un gradiente de PE:EtOAc 84:16 a 72:28, para proveer el producto deseado metil 6–bromo–3–(4–metoxibenciloxi)picolinato (40A).

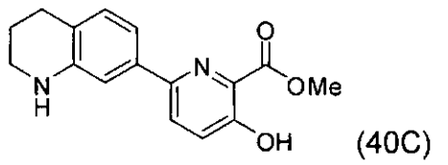
Etapa 2: Preparación de metil 3–(4–metoxibenciloxi)–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (40B).



(40B)

Metil 3–(4–metoxibenciloxi)–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (40B) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea metil 6–bromo–3–(4–metoxibenciloxi)picolinato (40A) en lugar de metil 3–(benciloxi)–6–bromopicolinato (29A) en la etapa 2 del ejemplo 29.

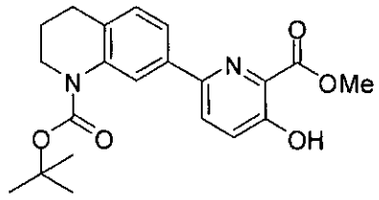
Etapa 3: Preparación de metil 3–hidroxi–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (40C).



(40C)

Metil 3–hidroxi–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (40C) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea Metil 3–(4–metoxibenciloxi)–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (40B) en lugar de tert–butil 7–(6–(metoxicarbonil)–5–(trifluorometilsulfoniloxi)piridin–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (29E) en la etapa 6 del ejemplo 29.

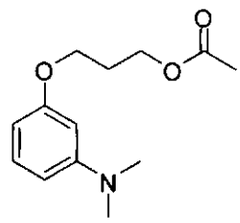
Etapa 4: Preparación de tert–butil 7–(5–hidroxi–6– (metoxicarbonil)piridin–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (29D).



(29D)

Una solución de dicarbonato de di–tert–butilo (0,057 g, 0,26 mmol) y metil 3–hidroxi–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (40C) (0,067 g, 0,24 mmol) en THF seco (3 mL) es calentada a reflujo durante 17 horas, es enfriada hasta temperatura ambiente, es diluida con EtOAc, y es lavada con $NaHCO_3$ saturado. La fase acuosa es extractada con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas son secadas empleando $MgSO_4$, filtradas, y concentradas bajo presión reducida. El material crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de PE:EtOAc 88:12 a 75:25, para proveer el producto deseado tert–butil 7–(5–hidroxi–6–(metoxicarbonil)piridin–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (29D).

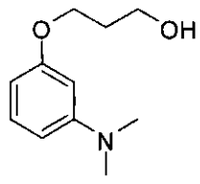
Etapa 5: Preparación de acetato de 3–(3–(dimetilamino)fenoxi)propilo (40D).



(40D)

Acetato de 3–(3–(dimetilamino)fenoxi)propilo (40D) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 39, salvo que se emplea acetato de 2–bromopropilo en lugar de acetato de 2–bromoetilo en la etapa 1 del ejemplo 39.

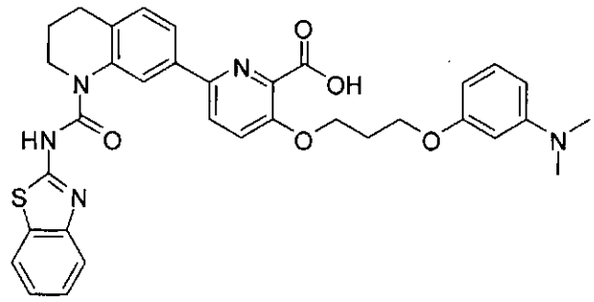
Etapa 6: Preparación de 3–(3–(dimetilamino)fenoxi)propan–1–ol (40E).



(40E)

3–(3–(Dimetilamino)fenoxi)propan–1–ol (40E) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 39, salvo que se emplea acetato de 3–(3–(dimetilamino)fenoxi)propilo (40D) en lugar de acetato de 2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etilo (39A) en la etapa 2 del ejemplo 39.

Etapa 7: Preparación del compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–(3–(dimetilamino)fenoxi)propoxi)picolínico (40).



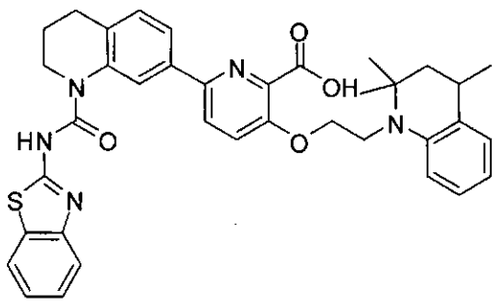
(40)

El compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–(3–(dimetilamino)fenoxi)propoxi)picolínico (40) es preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–(3–(dimetilamino)fenoxi)propoxi)picolínico (40) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 39, salvo que se emplea tert–butil 7–(5–hidroxi–6– (metoxicarbonil)piridin–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (29D) en lugar de metil 6–bromo–3–hidroxipicolinato (26B) y 3–(3–(dimetilamino)fenoxi)propan–1–ol (40E) en lugar de 2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etanol (39B) en la etapa 3 del ejemplo 39. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (1 H, s), 7,82 (1 H, d), 7,71 (1 H, d), 7,50 (1 H, d), 7,40–7,30 (2 H, m), 7,26–7,09 (3 H, m), 6,97 (1 H, s, br), 6,38–6,29 (3 H, m), 4,35 (2 H, t), 4,27 (2

H, t), 3,79 (2 H, s, br), 2,92 (6 H, s), 2,68 (2 H, t), 2,36 (2 H, m), 1,92 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 624,1 (M + H).

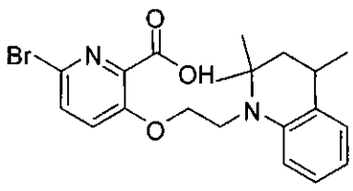
Ejemplo 41

Síntesis de ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(2,2,4–trimetil–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–il)etoxi)picolínico (41):



(41)

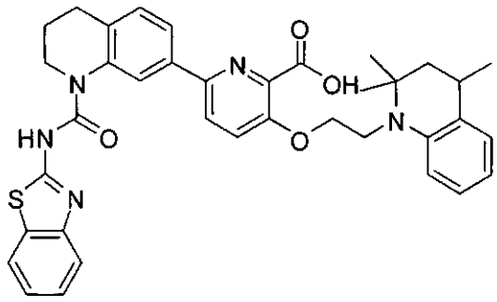
[00443] Etapa 1: Preparación de ácido 6–bromo–3–(2–(2,2,4–trimetil–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–il)etoxi)picolínico (41A).



(41A)

El ácido 6–bromo–3–(2–(2,2,4–trimetil–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–il)etoxi)picolínico (41A) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 39, salvo que se emplea 1–(2–hidroxietil)–1,2,3,4–tetrahidro–2,2,4,7–tetrametilquinolina en lugar de 2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etanol (39B) en la etapa 3 del ejemplo 39.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(2,2,4–trimetil–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–il)etoxi)picolínico (41).

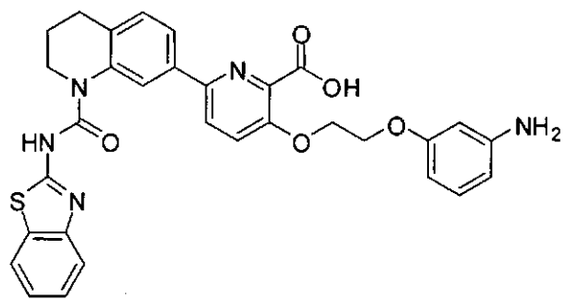


(41)

El compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(2,2,4–trimetil–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–il)etoxi)picolínico (41) es preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 6–(1– (benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(2,2,4–trimetil–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–il)etoxi)picolínico (41) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 39, salvo que se emplea 6–bromo–3–(2–(2,2,4–trimetil–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–il)etoxi)picolínico (41A) en lugar de 2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etanol (39B) en la etapa 3 del ejemplo 39. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,31 (1 H, s), 7,79 (1 H, d), 7,74 (1 H, d), 7,62 (1 H, dd), 7,55–7,45 (2 H, m), 7,35 (1 H, dt), 7,22–7,16 (2 H, m), 6,96 (1 H, d), 6,4$_{2-6}$,38 (2 H, m), 4,12 (2 H, m), 3,93 (2 H, t), 3,74 (2 H, m), 3,41 (2 H, m), 2,79 (2 H, t), 2,18 (3 H, s), 1,90 (2 H, m), 1,76 (1 H, m), 1,30 (3 H, s), 1,22 (3 H, d), 1,12 (3 H, s).

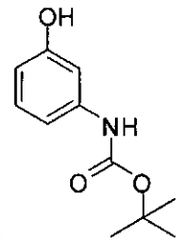
Ejemplo 42

Síntesis de ácido 3–(2–(3–aminofenoxi)etoxi)–6–(1 –(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolínico (42):



(42)

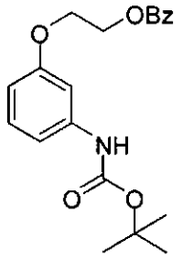
Etapa 1: Preparación de tert–butil 3–hidroxifenilcarbamato (42A).



(42A)

tert–butil 3–hidroxifenilcarbamato (42A) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 40, salvo que se emplea 3–aminofenol en lugar de metil 3–hidroxi–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (40C) en la etapa 4 del ejemplo 40.

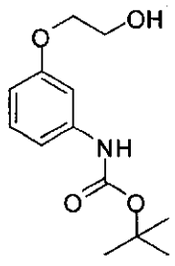
Etapa 2: Preparación de benzoato de 2–(3–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)etilo (42B).



(42B)

El benzoato 2–(3–(tert–Butoxicarbonilamino)fenoxi)etilo (42B) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 39, salvo que se emplea tert–butil 3–hidroxifenilcarbamato (42A) en lugar de 3–(dimetilamino)fenol y benzoato de 2–bromoetilo en lugar de acetato de 2–bromoetilo en la etapa 1 del ejemplo 39.

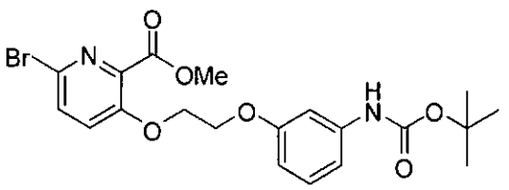
Etapa 3: Preparación de tert–butil 3–(2–hidroxietoxi)fenilcarbamato (42C).



(42C)

El tert–butil 3–(2–hidroxietoxi)fenilcarbamato (42C) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 39, salvo que se emplea benzoato de 2–(3–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)etilo (42B) en lugar de acetato de 2–(3– (dimetilamino)fenoxi)etilo (39A) en la etapa 2 del ejemplo 39.

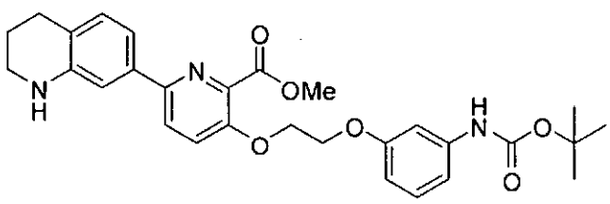
Etapa 4: Preparación de metil 6–bromo–3–(2–(3–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)picolinato (42D).



(42D)

El 6–Bromo–3–(2–(3–(tert– butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)picolinato (42D) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 39, salvo que se emplea tert–butil 3–(2– hidroxietoxi)fenilcarbamato (42C) en lugar de 2–(3– (dimetilamino)fenoxi)etanol (39B) en la etapa 3 del ejemplo 39.

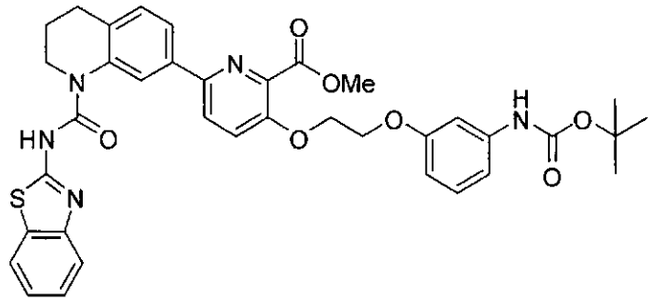
Etapa 5: Preparación de metil 3–(2–(3–(tert– butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (42E).



(42E)

El metil 3–(2–(3–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)–6– (1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (42E) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea 6–bromo–3–(2–(3–(tert– butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)picolinato (42D) en lugar de metil 3–(benciloxi)–6–bromopicolinato (29A) en la etapa 2 del ejemplo 29.

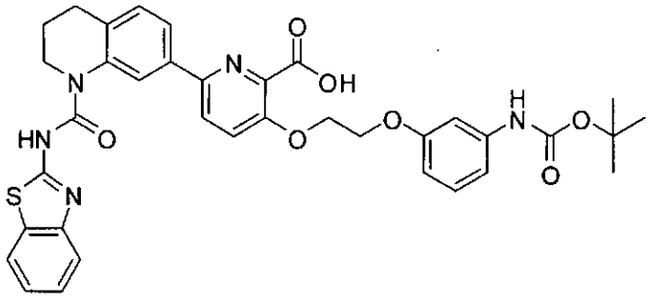
Etapa 6: Preparación de metil 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(3–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)picolinato (42F).



(42F)

El metil 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(3–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)picolinato (42F) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea metil 3–(2–{3–{tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (42E) en lugar de metil 3–feni1–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (29H) en la etapa 9 del ejemplo 29.

Etapa 7: Preparación de ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(3–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)picolínico (42G).

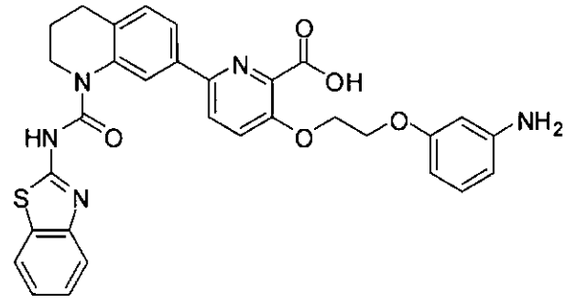


(42G)

El ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(3–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)picolínico (42G) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea metil 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(3–(tert– butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)picolinato (42F) en lugar de metil

6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–fenilpicolinato (291) en la etapa 10 del ejemplo 29. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (1 H, s), 7,85 (1 H, d), 7,70 (1 H, dd), 7,60 (1 H, d), 7,35–7,13 (5 H, m), 6,97–6,85 (3 H, m), 6,62 (1 H, dd), 4,52 (2 H, t), 4,44 (2 H, t), 3,81 (2 H, s, br), 2,68 (2 H, t), 1,96 (2 H, m), 1,48 (9 H, s).

Etapa 8: Preparación del compuesto del título ácido 3–(2–(3– aminofenoxi)etoxi)–6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolínico (42).

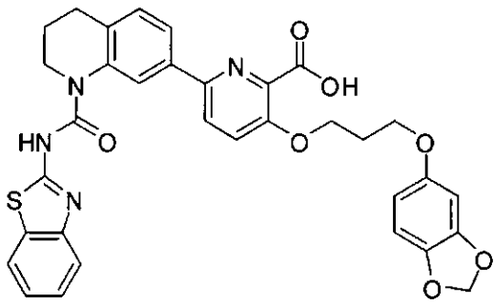


(42)

El compuesto del título ácido 3–(2–(3–aminofenoxi)etoxi)–6–(1– (benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolínico (42) es preparado mediante el siguiente procedimiento: El compuesto ácido 3–(2–(3–aminofenoxi)etoxi)– 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolínico (42) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 34, salvo que se emplea ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(3–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)picolínico (42G) en lugar de ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–((3–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)metil)fenil)picolínico (34E) en la etapa 6 del ejemplo 34. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,29 (1 H, s), 7,97 (1 H, d), 7,81 (1 H, d), 7,77 (1 H, d), 7,68 (1 H, dd), 7,46 (1 H, m, br), 7,37 (1 H, dt), 129–1,12 (3 H, m), 6,6_{1-6},50 (3 H, m), 4,47 (2 H, t), 4,28 (2 H, t), 3,94 (2 H, t), 2,81 (2 H, t), 1,94 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 582,1 (M + H).

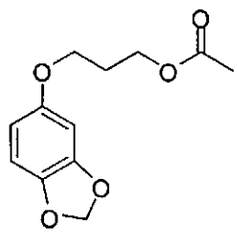
Ejemplo 43

Síntesis de ácido 3–(3–(benzo[d][l,3]dioxol–5–iloxi)propoxi)–6–(1– (benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolínico (43):



(43)

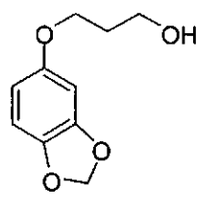
Etapa 1: Preparación de acetato de 3–(benzo[d][l,3]dioxol–5–iloxi)propilo (43A).



(43A)

El acetato de 3–(benzo[d][1,3]dioxol–5–iloxi)propilo (43A) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 39, salvo que se emplea sesamol en lugar de 3–(dimetilamino)fenol y acetato de 2–bromopropilo en lugar de acetato de 2–bromoetilo en la etapa 1 del ejemplo 39.

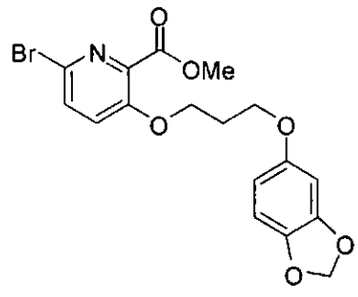
Preparación de 3–(benzo[d][1,3]dioxol–5–iloxi)propan–1–ol (43B).



(43B)

El 3–(benzo[d][l,3]dioxol–5–iloxi)propan–1–ol (43B) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 39, salvo que se emplea acetato de 3–(benzo[d][l,3]dioxol–5–iloxi)propilo (43A) en lugar de acetato de 2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etilo (39A) en la etapa 2 del ejemplo 39.

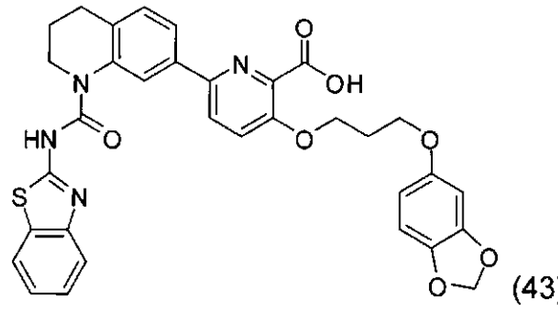
Etapa 3: Preparación de metil 3–(3–(benzo[d][1,3]dioxol–5–iloxi)propoxi)–6–bromopicolinato (43C).



(43C)

El metil 3–(3–(benzo[d][l,3]dioxol–5–iloxi)propoxi)–6– bromopicolinato (43C) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 39, salvo que se emplea 3–(benzo[d][l,3]dioxol–5–iloxi)propan–1–ol (43B) en lugar de 2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etanol (39B) en la etapa 3 del ejemplo 39.

Etapa 4: Preparación del compuesto del título ácido 3–(3–(benzo[d][l,3]dioxol–5–iloxi)propoxi)–6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolínico (43).



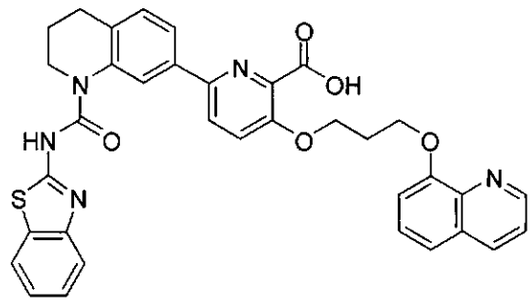
(43)

El compuesto del título ácido 3–(3–(benzo[d][l,3]dioxol–5–iloxi)propoxi)–6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolínico (43) es preparado mediante el siguiente procedimiento: El ácido 3–(3–(benzo[d][l,3]dioxol–5–iloxi)propoxi)–6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolínico (43) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea metil 3–(3–(benzo[d][l,3]dioxol–5–

iloxi)propoxi)–6– bromopicolinato (43C) en lugar de metil 3–(benciloxi)–6–bromopicolinato (29A) en la etapa 2 del ejemplo 29.

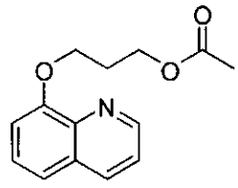
Ejemplo 44

Síntesis de ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–(quinolin–8–iloxi)propoxi)picolínico (44):



(44)

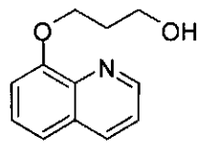
Etapa 1: Preparación de acetato de 3–(quinolin–8–iloxi)propilo (44A).



(44A)

El acetato de 3–(quinolin–8–iloxi)propilo (44A) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 39, salvo que se emplea acetato de 2–bromopropilo en vez de acetato de 2–bromoetilo y 8–hidroxiquinolina en lugar de 3– (dimetilamino)fenol en la etapa 1 del ejemplo 39.

Etapa 2: Preparación de 3–(quinolin–8–iloxi)propan–1–ol (44B).

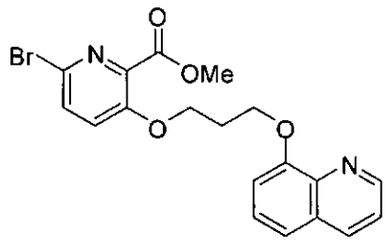


(44B)

El 3–(quinolin–8–iloxi)propan–1–ol (44B) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 39, salvo que se emplea acetato de 3–

(quinolin–8–iloxi)propilo (44A) en lugar de acetato de 2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etilo (39A) en la etapa 2 del ejemplo 39.

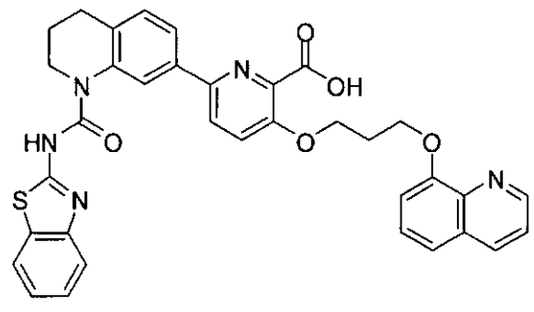
Etapa 3: Preparación de metil 6–bromo–3–(3–(quinolin–8–iloxi)propoxi)picolinato (44C).



(44C)

El metil 6–bromo–3–(3–(quinolin–8–iloxi)propoxi)picolinato (44C) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 39, salvo que se emplea 3–(quinolin–8–iloxi)propan–1–ol (44B) en lugar de 2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etanol (39B) en la etapa 3 del ejemplo 39.

Etapa 4: Preparación del compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–(quinolin–8–iloxi)propoxi)picolínico (44).



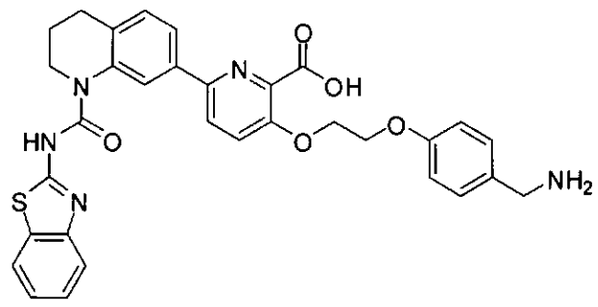
(44)

El compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–(quinolin–8–iloxi)propoxi)picolínico (44) es preparado mediante el siguiente procedimiento: Acido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–(quinolin–8–iloxi)propoxi)picolínico (44) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea metil 6–bromo–3–(3–(quinolin–8–iloxi)propoxi)picolinato

(44C) en lugar de metil 3–(benciloxi)–6–bromopicolinato (29A) en la etapa 2 del ejemplo 29.

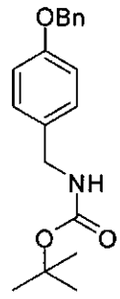
Ejemplo 45

Síntesis de ácido 3–(2–(4–(aminometil)fenoxi)etoxi)–6–(1– (benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–yl)– picolínico (45):



(45)

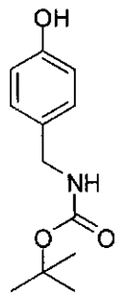
Etapa 1: Preparación de tert–butil 4–(benciloxi)bencilcarbamato (45A).



(45A)

Se agrega di–tert–butil dicarbonato (0,934 g, 4,3 mmol) a una solución de 4–benciloxibencilamina (0,83 g, 3,89 mmol) y NaOH (0,171 g, 4,3 mmol) en agua (15 mL) y THF (5 mL). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 4 horas, concentrada bajo presión reducida para retirar el THF, y es extractada con DCM. Las fases orgánicas son secadas empleando $MgSO_4$, filtradas, y concentradas bajo presión reducida. El material crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de PE:EtOAc 92:8 a 87:13 para proveer el producto deseado tert–butil 4–(benciloxi)bencilcarbamato (45A).

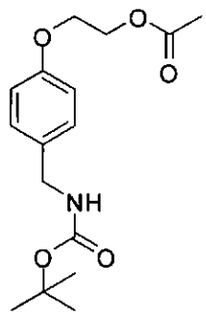
Etapa 2: Preparación de tert–butil 4–hidroxibencilcarbamato (45B).



(45B)

El tert–butil 4–hidroxibencilcarbamato (45B) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea tert–butil 4–(benciloxi)bencilcarbamato (45A) en lugar de tert–butil 7–(5–(benciloxi)–6–(metoxicarbonil)piridin–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (29C) en la etapa 4 del ejemplo 29.

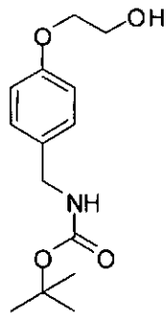
Etapa 3: Preparación de acetato de 2–(4–((tert–butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)etilo (45C).



(45C)

El acetato de 2–(4–((tert–butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)etilo (45C) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 39, salvo que se emplea tert–butil 4–hidroxibencilcarbamato (45B) en lugar de 3–(dimetilamino)fenol en la etapa 1 del ejemplo 39.

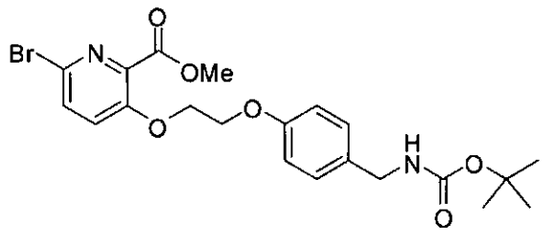
Etapa 4: Preparación de tert–butil 4–(2–hidroxietoxi)bencilcarbamato (45D).



(45D)

El tert–butil 4–(2–hidroxietoxi)bencilcarbamato (45D) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 39, salvo que se emplea acetato de 2–(4–((tert– butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)etilo (45C) en lugar de acetato de 2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etilo (39A) en la etapa 2 del ejemplo 39.

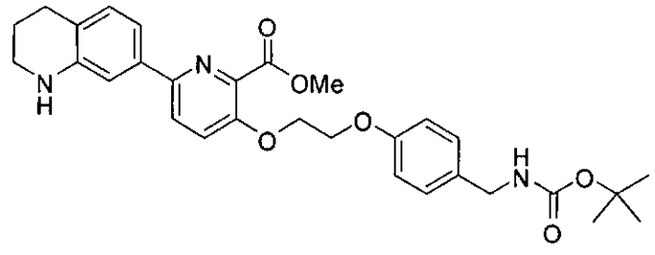
Etapa 5: Preparación de metil 6–bromo–3–(2–{4–((tert–butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)etoxi)picolinato (45E).



(45E)

El metil 6–bromo–3–(2–(4–((tert–butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)etoxi)picolinato (45E) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 39, salvo que se emplea tert–butil 4–(2–hidroxietoxi)bencilcarbamato (45D) en lugar de 2–(3– (dimetilamino)fenoxi)etanol (39B) en la etapa 3 del ejemplo 39.

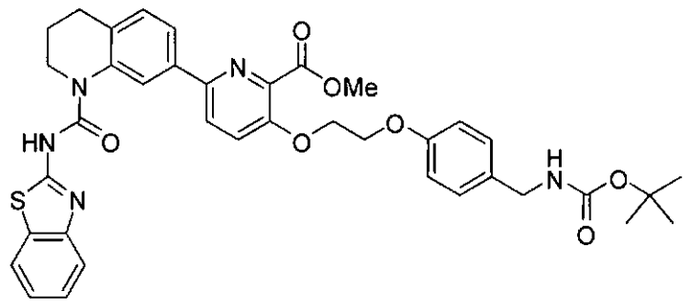
Etapa 6: Preparación de metil 3–(2–(4–((tert–butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)etoxi)–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (45F).



(45F)

El metil 3 –(2–(4–((tert–butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)etoxi)– 6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (45F) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea metil 6–bromo–3–(2–(4–((tert– butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)etoxi)picolinato (45E) en lugar de metil 3–(benciloxi)–6–bromopicolinato (29A) en la etapa 2 del ejemplo 29.

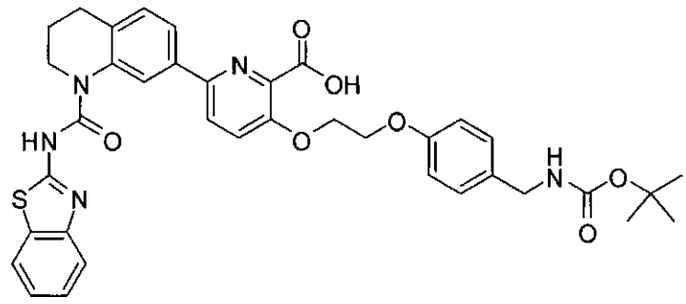
Etapa 7: Preparación de metil 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(4–((tert–butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)etoxi)picolinato (45G).



(45G)

El metil 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(4–((tert– butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)etoxi)picolinato (45G) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea metil 3–(2–(4–((tert–butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)etoxi)–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (45F) en lugar de metil 3–feni1–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (29H) en la etapa 9 del ejemplo 29.

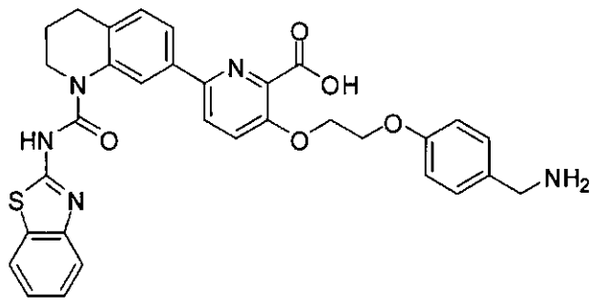
Etapa 8: Preparación de ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(4–((tert–butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)etoxi)picolínico (45H).



(45H)

El ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(4–((tert–butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)etoxi)picolínico (45H) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea metil 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(4–((tert–butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)etoxi)picolinato (45G) en lugar de metil 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–fenilpicolinato (29I) en la etapa 10 del ejemplo 29.

Etapa 9: Preparación del compuesto del título ácido 3–(2–(4–(aminometil)fenoxi)etoxi)–6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolínico (45)



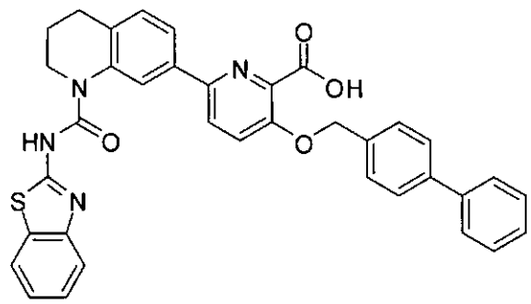
(45)

El compuesto del título ácido 3–(2–(4–(aminometil)fenoxi)etoxi)–6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolínico (45) es preparado mediante el siguiente procedimiento: El compuesto ácido 3–(2–(4–(aminometil)fenoxi)etoxi)–6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolínico (45) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 34, salvo que se emplea ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(4–((tert–

butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)etoxi)picolínico (45H) en lugar de ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–((3–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)metil)fenil)picolínico (34E) en la etapa 6 del ejemplo 34. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,29 (1 H, s, br), 8,04 (1 H, s, v br), 7,98 (1 H, d), 7,81 (1 H, d), 7,77 (1 H, d), 7,68 (1 H, dd), 7,45 (1 H, s, br), 7,41–7,35 (3 H, m), 7,28–7,19 (2 H, m), 7,04 (2 H, d), 4,48(2 H, m), 4,35 (2 H, m), 3,96 (4 H, m), 2,81 (2 H, t), 1,92 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 596,1 (M + H).

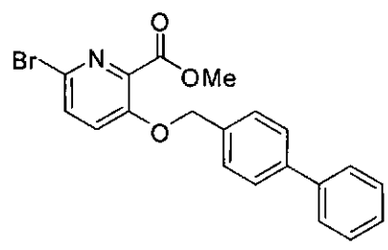
Ejemplo 46

Síntesis de ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(bifeni1–4–ilmetoxi)picolínico (46):



(46)

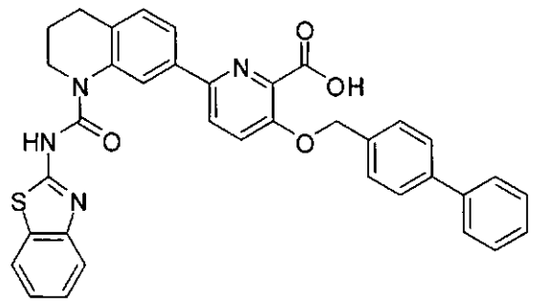
Etapa 1: Preparación de metil 3–(bifeni1–4–ilmetoxi)–6– bromopicolinato (46A).



(46A)

Se prepara metil 3–(bifeni1–4–ilmetoxi)–6–bromopicolinato (46A) siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 39, salvo que se emplea 4–bifenilmetanol en lugar de 2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etanol (39B) en la etapa 3 del ejemplo 39.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(bifeni1–4–ilmetoxi)picolínico (46).

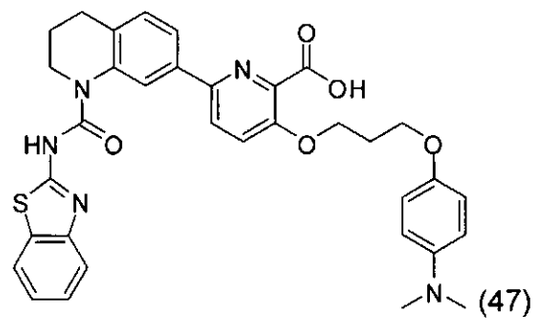


(46)

El compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(bifeni1–4–ilmetoxi)picolínico (46) es preparado mediante el siguiente procedimiento: El ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(bifeni1–4–ilmetoxi)picolínico (46) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea metil 3–(bifeni1–4–ilmetoxi)–6–bromopicolinato (46A) en lugar de metil 3–(benciloxi)–6–bromopicolinato (29A) en la etapa 2 del ejemplo 29.

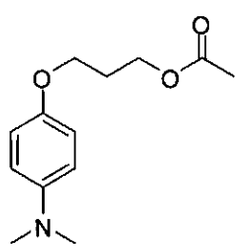
Ejemplo 47

Síntesis de ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–(4–(dimetilamino)fenoxi)propoxi)picolínico (47):



(47)

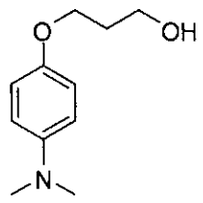
Etapa 1: Preparación de acetato de 3–(4–(dimetilamino)fenoxi)propilo (47A).



(47A)

El acetato de 3–(4–(dimetilamino)fenoxi)propilo (47A) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 39, salvo que se emplea acetato de 2–bromopropilo en lugar de acetato de 2–bromoetilo y 4–(dimetilamino)fenol en lugar de 3–(dimetilamino)fenol en la etapa 1 del ejemplo 39.

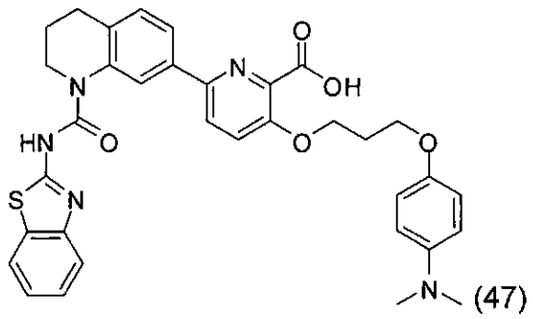
Etapa 2: Preparación de 3–(4–(dimetilamino)fenoxi)propan–1–ol (47B).



(47B)

El 3–(4–(dimetilamino)fenoxi)propan–1–ol (47B) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 39, salvo que se emplea acetato de 3–(4–(dimetilamino)fenoxi)propilo (47A) en lugar de acetato de 2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etilo (39A) en la etapa 2 del ejemplo 39.

Etapa 3: Preparación del compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–(4–(dimetilamino)fenoxi)propoxi)picolínico (47).



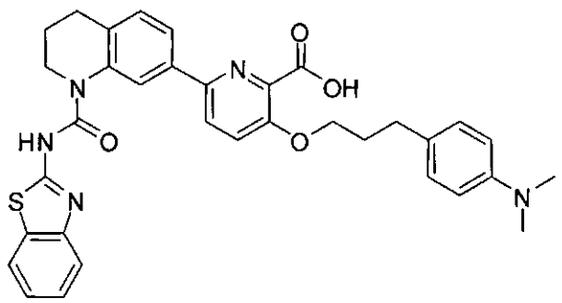
(47)

El compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–(4–(dimetilamino)fenoxi)propoxi)picolínico (47) es preparado mediante el siguiente procedimiento: El ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–(4–(dimetilamino)fenoxi)propoxi)picolínico (47) es preparado siguiendo un

procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 39, salvo que se emplea tert–butil 7–(5–hidroxi–6– (metoxicarbonil)piridin–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (29D) en lugar de metil 6–bromo–3–hidroxipicolinato (26B) y 3–(4–(dimetilamino)fenoxi)propan–1–ol (47B) en lugar de 2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etanol (39B) en la etapa 3 del ejemplo 39. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,28 (1 H, s), 7,95 (1 H, d), 7,81 (1 H, d), 7,71 (1 H, d), 7,67 (1 H, dd), 7,47 (1 H, d, br), 7,37 (1 H, dt), 7,28–7,19 (2 H, m), 6,90–6,75 (4 H, m), 4,26 (2 H, t), 4,08 (2 H, t), 3,94 (2 H, t), 2,84–2,77 (8 H, m), 2,14 (2 H, m), 1,93 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 624,1 (M + H).

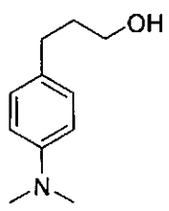
Ejemplo 48

Síntesis de 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–(4–(dimetilamino)fenil)propoxi)picolínico (48):



(48)

Etapa 1: Preparación de 3–(4–(dimetilamino)fenil)propan–1–ol (48A).

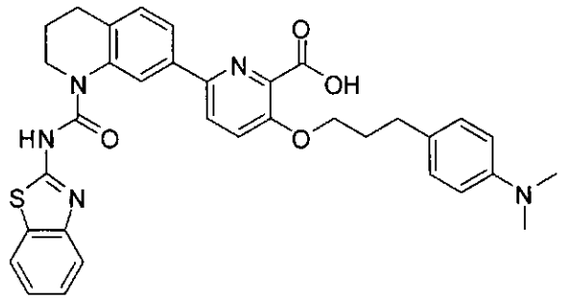


(48A)

Se agrega $LiAlH_4$ (0,066 g, 1,71 mmol) a una solución de 4–(dimetilamino)cinamaldehído (0,10 g, 0,57 mmol) en THF anhidro (2 mL). La mezcla de reacción es calentada a reflujo durante 2 horas y enfriada hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agrega HCl 1 M gota a gota. La

mezcla de reacción es agitada durante 5 minutos antes de agregar $NaHCO_3$ saturado y la mezcla es extractada con DCM. Las fases orgánicas son secadas empleando $MgSO_4$, filtradas, y concentradas bajo presión reducida. El material crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de PE:EtOAc 2:1 para proveer el producto deseado 3–(4–(dimetilamino)fenil)propan–1–ol (48 A).

Etapa 2: Preparación del compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–(4–(dimetilamino)fenil)propoxi)picolínico (48).

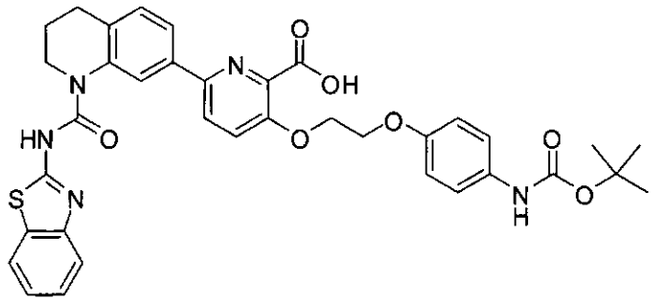


(48)

El compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–(4–(dimetilamino)fenil)propoxi)picolínico (48) es preparado mediante el siguiente procedimiento: El ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–(4–(dimetilamino)fenil)propoxi)picolínico (48) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 39, salvo que se emplea tert–butil 7–(5–hidroxi–6–(metoxicarbonil)piridin–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (29D) en lugar de metil 6–bromo–3– hidroxipicolinato (26B) y 3–(4–(dimetilamino)fenil)propan–1–ol (48A) en lugar de 2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etanol (39B) en la etapa 3 del ejemplo 39. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,28 (1 H, s), 7,93 (1 H, d), 7,81 (1 H, d), 7,70–7,62 (2 H, m), 7,48 (1 H, d, br), 7,37 (1 H, dt), 7,27–7,12 (6 H, m), 4,08 (2 H, t), 3,94 (2 H, t), 2,93 (6 H, s), 2,81 (2 H, t), 2,71 (2 H, t), 2,02–1,90 (4 H, m). MS (ESI(+)): m/z 608,1 (M + H).

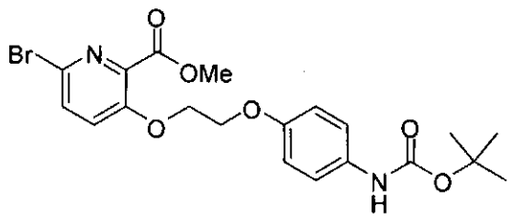
Ejemplo 49

Síntesis de ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(4–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)picolínico (49):



(49)

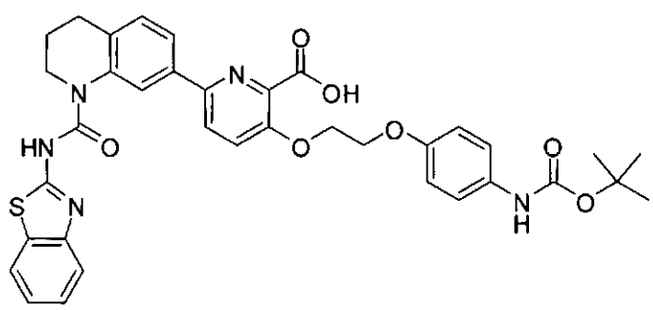
Etapa 1: Preparación de metil 6–bromo–3–(2–(4–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)picolinato (49A).



(49A)

El metil 6–bromo–3–(2–(4–(tert– butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)picolinato (49A) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 39, salvo que se emplea tert–butil 4–(2–hidroxietoxi)fenilcarbamato en lugar de 2–(3–(dimetilamino)fenoxi)etanol (39B) en la etapa 3 del ejemplo 39.

Etapa 4: Preparación del compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(4–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)picolínico (49).

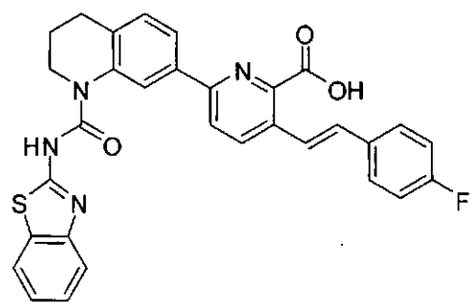


(49)

El compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(4–(tert– butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)picolínico (49) es preparado mediante el siguiente procedimiento: El ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(4–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)picolínico (49) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea metil 6–bromo–3–(2–(4–(tert–butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)picolinato (49A) en lugar de metil 3–(benciloxi)–6–bromopicolinato (29A) en la etapa 2 del ejemplo 29. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (1 H, s), 7,97 (1 H, d), 7,80 (1 H, d), 7,68–7,60 (2 H, m), 7,48 (1 H, t), 7,39 (1 H, t), 7,26 (1 H, m), 7,20–7,15 (2 H, m), 6,89 (2 H, d), 6,37 (1 H, s), 4,53 (2 H, m), 4,01 (2 H, m), 4,02 (2 H, t), 2,83 (2 H, t), 2,08 (2 H, m), 1,50 (9 H, s).

Ejemplo 50

Síntesis de ácido (E)–6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(4–fluorostiril)picolínico (50):



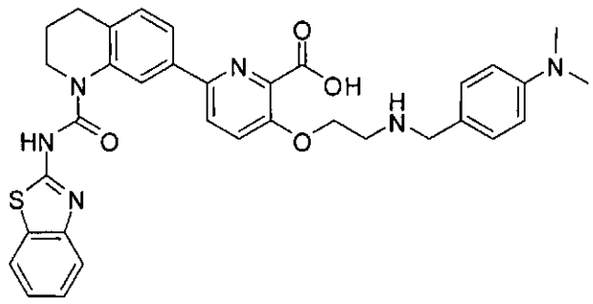
(50)

El compuesto del título ácido (E)–6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(4–fluorostiril)picolínico (50) es preparado mediante el siguiente procedimiento: El ácido (E)–6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(4–fluorostiril)picolínico (50) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea ácido trans–2–(4– fluorofenil)vinilborónico en lugar de ácido fenilborónico en la etapa 7 del ejemplo 29. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,64 (1 H, s), 8,14 (1 H, d), 7,78 (1 H, d), 7,69 (1 H, d), 7,6$_{3–7}$,52 (4 H, m), 7,41 (1 H, d), 7,27–7,13 (5 H, m),

6,97 (1 H, t), 3,96 (1 H, t), 2,80 (2 H, t), 1,88 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 551,0 (M + H).

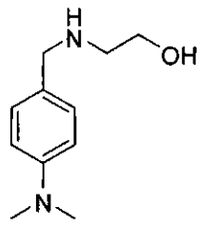
Ejemplo 51

Síntesis de ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(4–(dimetilamino)bencilamino)etoxi)picolínico (51):



(51)

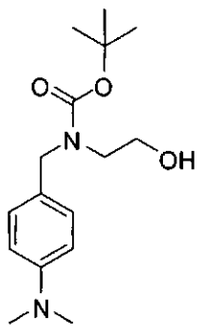
Etapa 1: Preparación de 2–(4–(dimetilamino)bencilamino)etanol (51A).



(51A)

Una solución de 2–(dimetilamino)benzaldehído (0,50 g, 3,35 mmol) y etanolamina (0,409 g, 6,7 mmol) en EtOH anhidro (13 mL) es agitada a temperatura ambiente durante 17 horas antes de agregar triacetoxiborohidruro de sodio (1,42 g, 6,7 mmol). La mezcla de reacción es agitada durante 4,5 horas, se agrega agua, y el pH es ajustado a 12 con NaOH 5 M. La mezcla es extractada con EtOAc, y las fases orgánicas son secadas empleando $MgSO_4$, filtradas, y concentradas bajo presión reducida. El material crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de DCM:MeOH 9:1 a 1:1, para proveer el producto deseado 2–(4–(dimetilamino)bencilamino)etanol (51A).

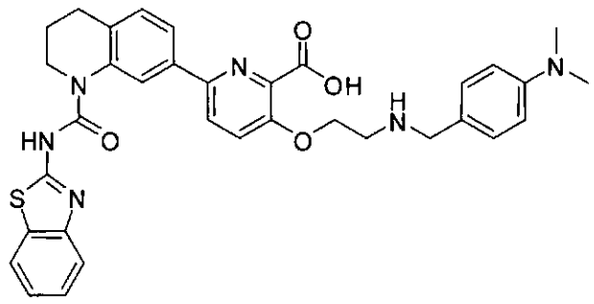
Etapa 2: Preparación de tert–butil 4–(dimetilamino)bencil(2– hidroxietil)carbamato (51B).



(51B)

El tert–butil 4–(dimetilamino)bencil(2–hidroxietil)carbamato (51B) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 40, salvo que se emplea 2–(4–(dimetilamino)bencilamino)etanol (51A) en lugar de metil 3– hidroxi–6–(1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)picolinato (40C) en la etapa 4 del ejemplo 40.

Etapa 3: Preparación de ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(4–(dimetilamino)bencilamino)etoxi)picolínico (51).



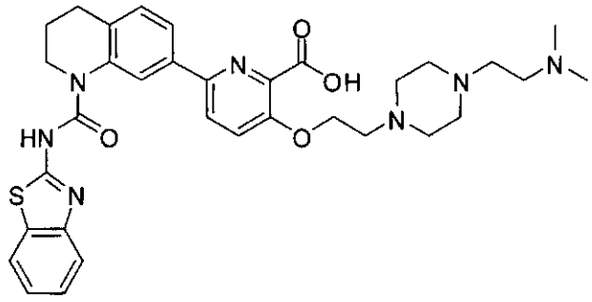
(51)

El compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(4–(dimetilamino)bencilamino)etoxi)picolínico (51) es preparado mediante el siguiente procedimiento: El ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(4–(dimetilamino)bencilamino)etoxi)picolínico (51) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 45, salvo que se emplea tert–butil 4– (dimetilamino)bencil(2–hidroxietil)carbamato (51B) en lugar de tert– butil 4–(2–hidroxietoxi)bencilcarbamato (45D) en la etapa 5 del ejemplo 45. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,82 (2 H, s, br), 8,31 (1 H, s, br), 8,04 (1 H, d), 7,81 (1 H, d), 7,77 (1 H, d), 7,71 (1 H, dd), 7,47 (1 H, s, br), 7,41–7,20 (4 H, m), 6,75 (2 H, d),

4,43 (2 H, t), 4,19 (1 H, s, br), 3,95 (2 H, t, br), 3,37 (2 H, s, br), 2,91 (6 H, s), 2,82 (2 H, t), 1,94 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 623,0 (M + H).

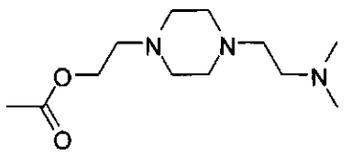
Ejemplo 52

Síntesis de ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(4–(2–(dimetilamino)etil)piperazin–1–il)etoxi)picolínico (52):



(52)

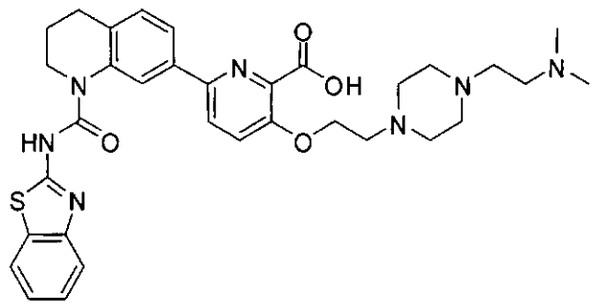
Etapa 1: Preparación de acetato de 2–(4–(2–(dimetilamino)etil)piperazin–1–il)etilo (52A).



(52A)

El acetato de 2–(4–(2–(dimetilamino)etil)piperazin–1–il)etilo (52 A) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 39, salvo que se emplea 1–(2– dimetilaminoetil)–piperazina en lugar de 3–(dimetilamino)fenol en la etapa 1 del ejemplo 39.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(4–(2–(dimetilamino)etil)piperazin–1–il)etoxi)picolínico (52).

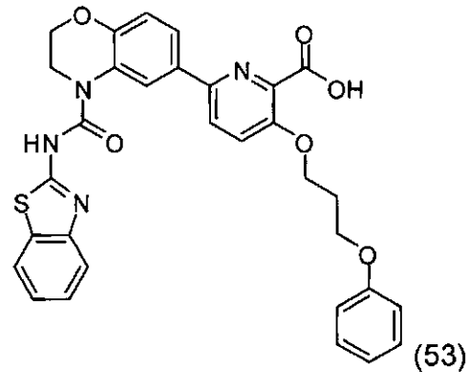


(52)

El compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(4–(2–(dimetilamino)etil)piperazin–1–il)etoxi)picolínico (52) es preparado mediante el siguiente procedimiento: El ácido 6–(1– (benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(4–(2–(dimetilamino)etil)piperazin–1–il)etoxi)picolínico (52) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 39, salvo que se emplea acetato de 2–(4–(2– (dimetilamino)etil)piperazin–1–il)etil (52A) en lugar de acetato de 2–(3– (dimetilamino)fenoxi)etil (39A) en la etapa 2 del ejemplo 39. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,31 (1 H, s), 8,23 (1 H, s), 7,8$_{3-7}$,74 (2 H, m), 7,63 (1 H, dd), 7,58 (1 H, d), 7,48 (1 H, d), 7,36 (1 H, t), 7,24–7,16 (2 H, m), 4,24 (4 H, m), 3,93 (4 H, m), 2,80 (4 H, m), 2,64 (4 H, s), 2,47 (4 H, s), 2,25 (6 H, s), 1,94 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 630,1 (M + H).

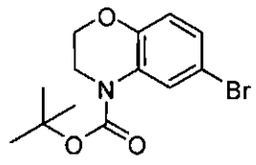
Ejemplo 53

Síntesis de ácido 6–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–3–(3–fenoxipropoxi)picolínico (53):



(53)

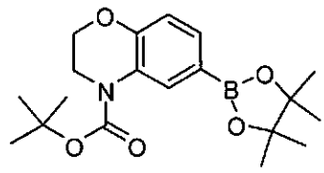
Etapa 1: Preparación de tert–butil 6–bromo–2H–benzo[b][l,4]oxazina– 4(3H)–carboxilato (53A).



(53A)

El tert–butil 6–bromo–2H–benzo[b][l,4]oxazina–4(3H)–carboxilato (53A) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 23, salvo que se emplea 6–bromo–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazina (7A) en lugar de 7–bromo–1,2,3,4–tetrahidroquinolina (1E) en la etapa 4 del ejemplo 23.

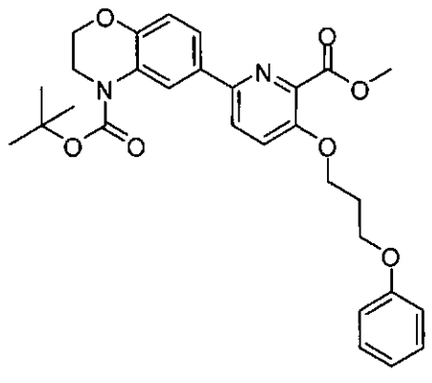
Etapa 2: Preparación de tert–butil 6–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2– dioxaborolan–2–il)–2H–benzo[b][l,4]oxazina–4(3[Eta])–carboxilato (53B).



(53B)

El tert–butil 6–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–2H–benzo[b][l,4]oxazina–4(3H)–carboxilato (53B) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 23, salvo que se emplea tert–butil 6–bromo–2H–benzo[b][l,4]oxazina–4(3H)–carboxilato (53A) en lugar de tert–butil 7–bromo–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (23D) en la etapa 5 del ejemplo 23.

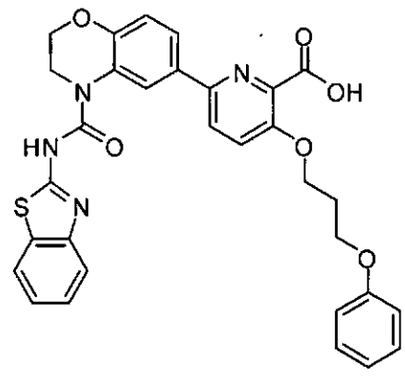
Etapa 3: Preparación de tert–butil 6–(6–(metoxicarbonil)–5–(3–fenoxipropoxi)piridin–2–il)–2H–benzo[b][l,4]oxazina–4(3H)–carboxilato (53C).



(53C)

Una mezcla de tert–butil 6–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–2H–benzo[b][l,4]oxazina–4(3H)–carboxilato (53B) (72 mg, 0,20 mmol), metil 6–bromo–3–(3–fenoxipropoxi)picolinato (26C) (72 mg, 0,20 mmol), K_2CO_3 (30 mg, 0,22 mmol en 0,5 mL de agua), bromuro de tetrabutil amonio (64 mg, 0,20 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (10 mg, cantidad catalítica) en 1,4– dioxano (5 mL) es calentada hasta 90 C durante 6 horas. La mezcla de reacción es enfriada hasta temperatura ambiente, es diluida con EtOAc, es filtrada a través de Celite, y es concentrada bajo presión reducida. El material crudo es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 20% de EtOAc en Hexanos para proveer el producto deseado tert–butil 6–(6–(metoxicarbonil)–5–(3–fenoxipropoxi)piridin–2–il)–2H–benzo[b][l,4]oxazina–4(3H)–carboxilato (53C). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 8,49 (1H, s), 7, 74 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,24 (2 H, m), 6,90 (4 H, m), 4,31 (2 H, t), 4,18 (2 H, t), 4,25 (2 H, t), 3,95 (3 H, s), 3,85 (2 H, t), 2,3 (2 H, m), 1,58 (9 H, s). LCMS (APCI): m/z 521,1 (M + H).

Etapa 4: Preparación del compuesto del título ácido 6–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–3–(3–fenoxipropoxi)picolínico (53).

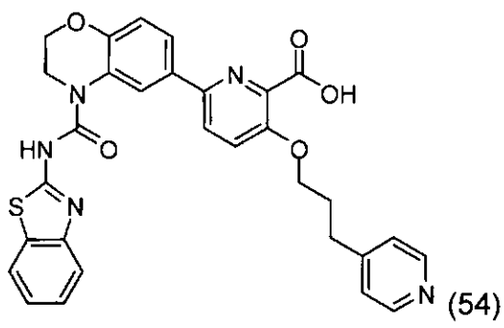


(53)

El compuesto del título ácido 6–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–3–(3–fenoxipropoxi)picolínico (53) es preparado mediante el siguiente procedimiento: El ácido 6–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–3–(3–fenoxipropoxi)picolínico (53) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 29, salvo que se emplea tert–butil 6–(6–(metoxicarbonil)–5–(3–fenoxipropoxi)piridin–2–il)–2H–benzo[b][l,4]oxazina–4(3H)–carboxilato (53C) en lugar de tert–butil 7–(6–(metoxicarbonil)–5– (trifluorometilsulfoniloxi)piridin–2–il)–3,4–dihidroquinolin–1(2H)–carboxilato (29E) en la etapa 6 del ejemplo 29. LCMS (APCI): m/z 583,1 (M + H).

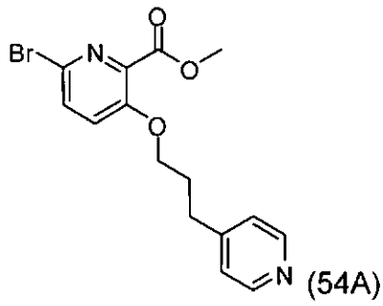
Ejemplo 54

Síntesis de ácido 6–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–3–(3–(piridin–4–il)propoxi)picolínico (54):



(54)

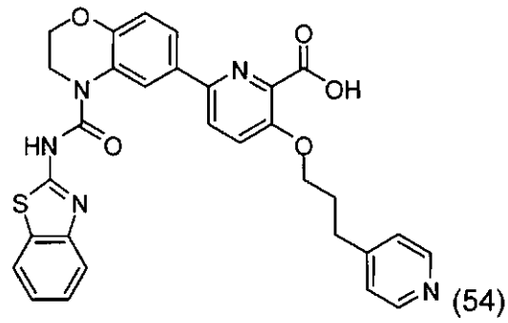
Etapa 1: Preparación de metil 6–bromo–3–(3–(piridin–4–il)propoxi)picolinato (54A).



(54A)

El metil 6–bromo–3–(3–(piridin–4–il)propoxi)picolinato (54A) se prepara siguiendo un procedimiento similar que aquel descrito para el ejemplo 39, salvo que se emplea 3–(piridin–4–il)propan–1–ol en lugar de 2–(3–(dimetiamino)fenoxi)etanol en la etapa 3 del ejemplo 39.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título ácido 6–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–3–(3–(piridin–4–il)propoxi)picolínico (54).

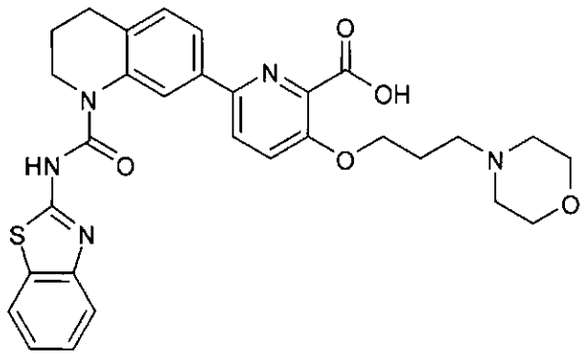


(54)

El compuesto del título ácido 6–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–3–(3–(piridin–4–il)propoxi)picolínico (54) es preparado mediante el siguiente procedimiento: El ácido 6–(4–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–3,4–dihidro–2H–benzo[b][l,4]oxazin–6–il)–3–(3–(piridin–4–il)propoxi)picolínico (54) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 53, salvo que se emplea metil 6–bromo–3–(3–(piridin–4–il)propoxi)picolinato (54A) en lugar de metil 6–bromo–3–(3–fenoxipropoxi)picolinato (26C) en la etapa 3 del ejemplo 53. ^{1}H RMN (300 MHz, MeOD): 8,42 (3 H, m), 7,7 (2 H, m), 7,6 (1H, d)), $7_{,3-7,}$4 (5 H, m), 7,2 (1H, t), 6,9 (1H, m), 4,3 (2 H, t), 4,1–4,2 (4 H, m), 2,9 (2 H, t), 2,2 (2 H, t). LCMS (APCI): m/z 568 (M + H).

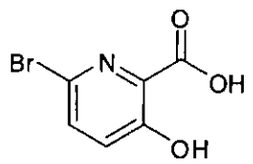
Ejemplo 55

Síntesis de ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–morfolinopropoxi)picolínico (55):



(55)

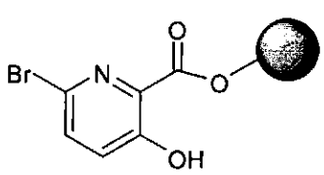
Etapa 1: Preparación de ácido 6–bromo–3–hidroxipicolínico (55A).



(55A)

Se agrega metil 6–bromo–3–hidroxipicolinato (26B) (464 mg, 2 mmol) en MeOH (0,5 mL) a una solución de LiOH (200 mg en 2 mL de agua). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 2 h. El producto precipita, saliendo de la solución y es filtrado, lavado con agua, y secado bajo presión reducida para proveer el producto deseado ácido 6–bromo–3–hidroxipicolínico (55A). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7,6 (1H, d), 7,32 (1H, d).

Etapa 2: Preparación de la resina 55B.

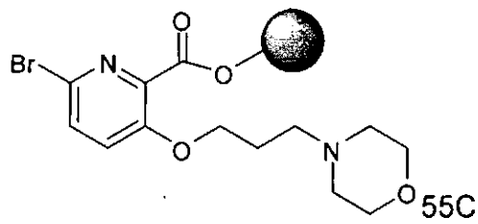


56B

Se mezcla suavemente resina de Wang (lg, Novabiochem, 1,1 mmol/g) en un agitador con una mezcla de ácido 6–bromo–3–hidroxipicolínico (55A) (436 mg, 2

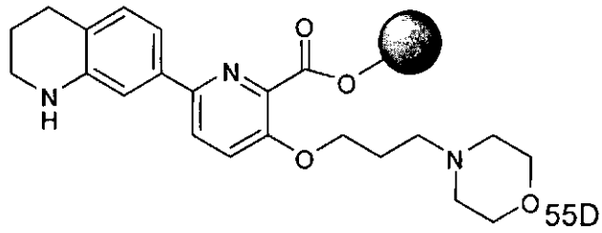
mmol), 1,3–diisopropilcarbodiimida (252 mg, 2 mmol) y DMAP (2 mmol) en DCM/DMF (1:1, 10 mL) a 60 °C durante 16 horas. La resina es cuidadosamente lavada con DCM/DMF (1:1, 3 x 5 mL) y DCM (3 x 5 mL) y secada bajo presión reducida durante 2–3 horas para proveer la resina 55B.

Etapa 3: Preparación de la resina 55C.



La resina 55B (0,2 g, 0,22 mmol) es incubada con una mezcla de 4–(3–hidroxipropil)morfolina (145 mg, 1 mmol), dietilazodicarboxilato (174 mg, 1 mmol), y trifenilfosfina (262 mg, 1 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente durante 4 horas. La resina resultante es filtrada y cuidadosamente lavada con DMF (3 x 5 mL), MeOH (5 mL) y DCM (3 x 5 mL) y secada bajo presión reducida durante 30 minutos para proveer la resina 55C.

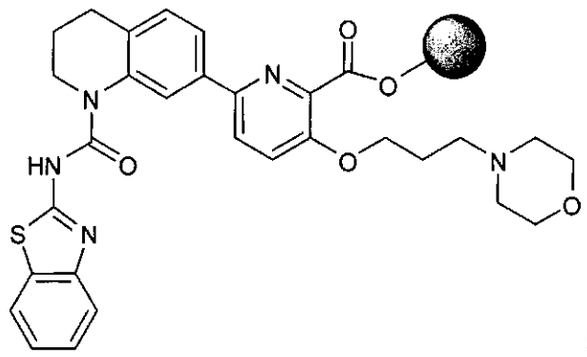
Etapa 4: Preparación de resina 55D.



La resina 55C (0,2 g, 0,1 lmmol) es incubada con 7–(4,4,5,5– tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1,2,3,4–tetrahidroquinolina (27B) (103,6 mg, 0,4 mmol), bis–(trifenilfosfina)paladio II cloruro (10 mg, cantidad catalítica), fluoruro de tetrabutil amonio (0,5 mL de una solución 1 M en THF) y K_2CO_3 (25 mg, disuelto en 3 gotas de agua) en 5 mL de DCM: THF (1:1) a 60 °C durante 16 horas. La resina resultante es filtrada y cuidadosamente lavada con DMF (3 x 5 mL), MeOH (3 x 5

mL), y DCM (3 x 5 mL) y secada bajo presión reducida durante 30 minutos para proveer la resina 55D.

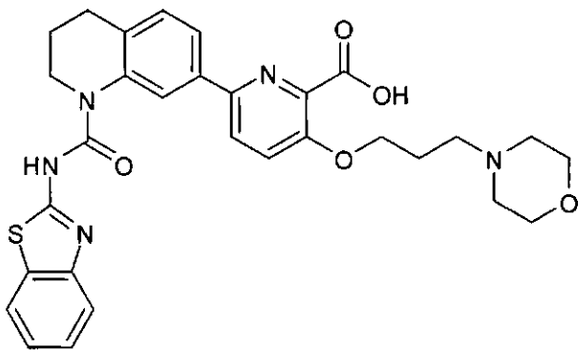
Etapa 5: Preparación de la resina 55E.



55E

La Resina 55D (0,05 g, 023 mmol), es incubada con una mezcla de 4–nitrofenilo benzo[d]tiazol–2–ilcarbamato (19) (1 mmol), en acetonitrilo (2 mL) a 65 °C durante 16 horas. La resina resultante es filtrada y cuidadosamente lavada con DMF (3 x 5 mL), MeOH (5 mL) y DCM (3 x 5 mL) y secada bajo presión reducida durante 30 minutos para proveer la resina 55E.

Etapa 6: Preparación del compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–morfolinopropoxi)picolínico (55).



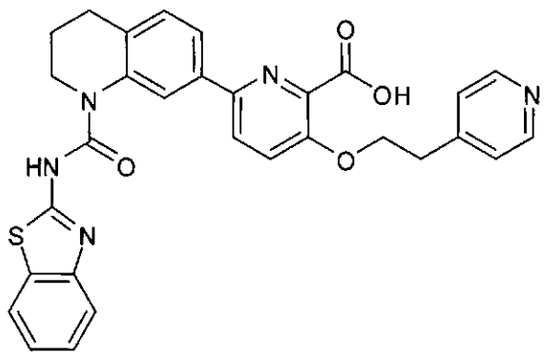
(55)

El compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–morfolinopropoxi)picolínico (55) es preparado mediante el siguiente procedimiento: La resina 55E es incubada con 20 % de ácido tetrafluoroacético en DCM (2 mL) durante 1 hora. La resina es

cuidadosamente filtrada y el sobrenadante es secado bajo una corriente de nitrógeno. El residuo es re–suspendido en MeOH y es purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 10% de EtOAc en Hexanos para proveer el producto deseado ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(3–morfolinopropoxi)picolínico (55): LCMS (APCI): m/z 574,0 (M + H).

Ejemplo 56

Síntesis de ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(piridin–4–il)etoxi)picolínico (56):

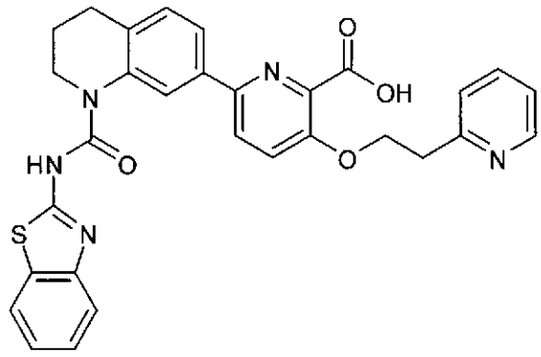


(56)

El compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(piridin–4–il)etoxi)picolínico (56) es preparado mediante el siguiente procedimiento: El ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(piridin–4–il)etoxi)picolínico (56) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 56, salvo que se emplea 4– piridinaetanol en lugar de 4–(3–hidroxipropil)morfolina en la etapa 3 del ejemplo 55. ^{1}H RMN (300 MHz, MeOD): 8,45 (2 H, d), 8,2 (1H, s), 7,7–7,6 (3 H, m), 7,5–7,3 (5 H, m), 7,2 (2 H, d), 4,30 (2 H, t), 3,95 (2 H, t), 3,20 (2 H, t), 2,85 (2 H, t), 2,1 (2 H, m). LCMS (APCI): m/z 552,0 (M + H).

Ejemplo 57

Síntesis de ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(piridin–2–il)etoxi)picolínico (57):

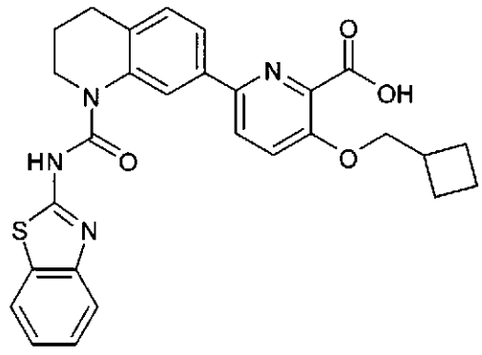


(57)

El compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(piridin–2–il)etoxi)picolínico (57) es preparado mediante el siguiente procedimiento: El ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(2–(piridin–2–il)etoxi)picolínico (57) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 56, salvo que se emplea 2– piridinaetanol en lugar de 4–(3–hidroxipropil)morfolina en la etapa 3 del ejemplo 55. ^{1}H RMN (300 MHz, MeOD): 8,2–8,45 (3 H, m), 7,8–7,1 (1OH, complejo m), 4,60 (2 H, t), 4,0 (2 H, t), 3,1 (2 H, m), 2,85 (2 H, t), 2,0 (2 H, m). LCMS (APCI): m/z 552,0 (M + H).

Ejemplo 58

Síntesis de ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(ciclobutilmetoxi)picolínico (58):



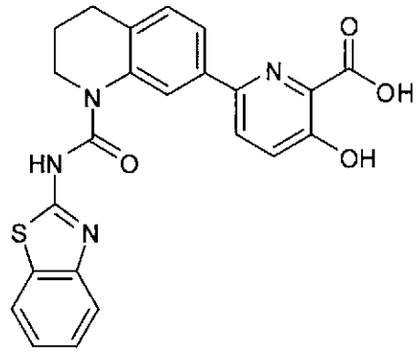
(58)

El compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(ciclobutilmetoxi)picolínico (58) es preparado mediante el siguiente procedimiento: El ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–

tetrahidroquinolin–7–il)–3–(ciclobutilmetoxi)picolínico (58) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 55, salvo que se emplea ciclobutanemetanol en lugar de 4–(3–4–hidroxipropil)morfolina en la etapa 3 del ejemplo 55. ^{1}H RMN (300 MHz, MeOD): 8,15 (1H, s), 7,7–7,2 (8 H, complejo m), 4,10 (2 H, d), 3,9 (2 H, m), 2,80 (2 H, t), 2,2–1,8 (9 H, m). LCMS (APCI): m/z 515,1 (M + H).

Ejemplo 59

Síntesis de ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–hidroxipicolínico (59):

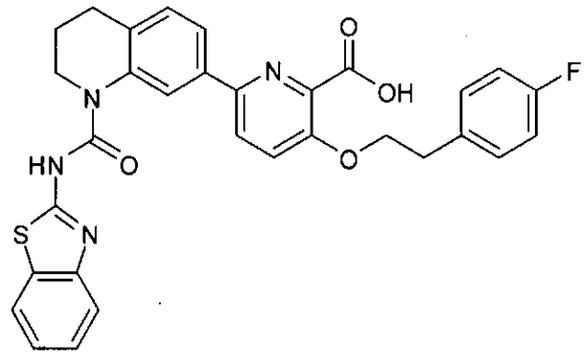


(59)

El compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–hidroxipicolínico (59) es preparado mediante el siguiente procedimiento: El ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–hidroxipicolínico (59) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 55, salvo que se emplea la resina 55B en lugar de la resina 55C en etapa 4 del ejemplo 55. ^{1}H RMN (300 MHz, MeOD): 8,2 (1H, s), 8,0 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,5 (1H, d), 7,4–7,2 (3 H, m), 6,6 (1H, d), 3,95 (2 H, t), 2,85 (2 H, t), 2,0 (2 H, m). LCMS (APCI): m/z 447,1 (M + H).

Ejemplo 60

Síntesis de ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(4–fluorofenetoxi)picolínico (60):

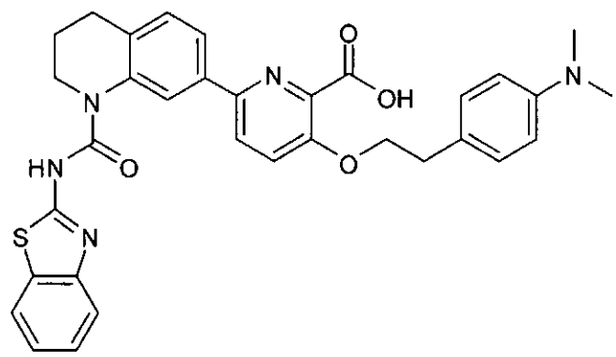


(60)

El compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(4–fluorofenetoxi)picolínico (60) es preparado mediante el siguiente procedimiento: El ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(4–fluorofenetoxi)picolínico (60) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 56, salvo que se emplea 4– fluorofenetil alcohol en lugar de 4–(3–4–hidroxipropil)morfolina en la etapa 3 del ejemplo 55. ^{1}H RMN (300 MHz, MeOD): 8,15 (1H, s), 7,7 (2 H, t), 7,60–6,90 (1OH, complejo m), 4,2 (2 H, t), 3,9 (2 H, t), 3,1 (2 H, t), 2,8 (2 H, t), 2,05 (2 H, m). LCMS (APCI): m/z 569,2 (M + H).

Ejemplo 61

Síntesis de ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(4–(dimetilamino)fenetoxi)picolínico (61):



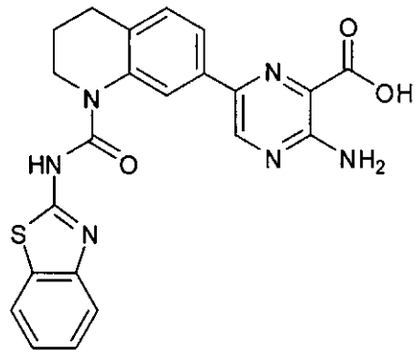
(61)

El compuesto del título ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(4–(dimetilamino)fenetoxi)picolínico (61) es preparado mediante el siguiente procedimiento: El ácido 6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–

1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)–3–(4–(dimetilamino)fenetoxi)picolínico (61) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 55, salvo que se emplea 4–(dimetilamino)fenetil alcohol en lugar de 4–(3– 4–hidroxipropil)morfolina en la etapa 3 del ejemplo 55. ^{1}H RMN (300 MHz, MeOD): 8,15 (1H, s), 7,7 (3 H, m), 7,5 (1H, d), 7,4–7,3 (2 H, m), 7,$_{3-7}$,1 (4 H, m), 6,75 (2 H, d), 4,15 (2 H, t), 3,9 (2 H, t), 3,0 (2 H, t), 2,85 (8 H, m), 2,0 (2 H, m). LCMS (APCI): m/z 594,1 (M + H).

Ejemplo 62

Síntesis de ácido 3–amino–6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)pirazin–2–carboxílico (62):



(62)

El compuesto del título ácido 3–amino–6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)pirazin–2–carboxílico (62) es preparado mediante el siguiente procedimiento: El ácido 3–amino–6–(1–(benzo[d]tiazol–2–ilcarbamoil)–1,2,3,4–tetrahidroquinolin–7–il)pirazin–2–carboxílico (62) es preparado siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el por ejemplo 55. LC/MS (APCI) m/z 447 (M + H).

Ejemplo 64

Medición de la competición entre los compuestos de la invención con F–Bak para un sitio de unión de una proteína de la familia Bcl–2 (Bcl–x_L) empleando un ensayo de unión de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR–FRET):

Los compuestos de ensayo son diluidos en serie en DMSO comenzando a 50 μM (2x la concentración de inicio; 10% de DMSO) y se transfieren 10 μen una placa de 384 pocillos. A continuación se agregan 10 μL de una mezcla proteína/ sonda/ anticuerpo a cada pocillo a las concentraciones finales listadas en la Tabla 2.

Tabla 2

Proteína	Sonda	Proteína (nM)	Sonda (nM)	Anti cuerpo	Anti cuerpo (nM)
GST–Bcl–x_L	F–Bak (GQVGRQLAHGDK(6 –FAM)INR–amida	1	100	Tb– anti– GST	1

Las muestras son a continuación mezcladas en un agitador durante 1 minuto y luego incubadas por 2 horas adicionales a temperatura ambiente. Para cada placa de ensayo, se incluye una mezcla sonda/ anticuerpo y proteína/ anticuerpo/ sonda como un control negativo y positivo, respectivamente. La fluorescencia es medida en el Envision (Perkin Elmer) usando un filtro de excitación de 340/35 nm y filtros de emisión 520/525 (F–Bak) y 495/510 nm (anticuerpo anti–his marcado Tb). Las constantes de disociación (K_i) son determinadas empleando 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). El ensayo TR–FRET puede ser llevado a cabo en la presencia de diversas concentraciones de suero humano (HS) o de suero bovino fetal (FBS).

A modo de comparación, se lleva a cabo la medición de la competición de los compuestos de la invención para otros sitios de unión de las proteínas de la familia Bcl–2 (por ejemplo, Bcl–2, Mcl–1) empleando el ensayo de unión TR–FRET mediante la substitución de GST–Bcl–XL en el ensayo TR–FRET con otra proteína

marcadas GST, por ejemplo, GST–Bcl–2, GST–Mcl–1 preparada de manera interna.

Los resultados del ensayo TR–FRET (K_i en micromolar) para los compuestos 1, 28, 38, 63, 68, 71, 75, 80, 81, 92, y 94 en la Tabla 1 son 0,197, 0,0009, 0,0002, 0,012, 0,47, 0,007, 0,001, 0,0007, 0,66, 0,0005 y 0,000003, respectivamente.

En una presentación, los compuestos de la invención inhiben de manera selectiva la proteína de la familia Bcl–2, Bcl–x_L, respecto de otras presentación de la familia Bcl–2, tales como Bcl–2 y Mcl–1. A modo de comparación, los datos (K_i en micromolar) para la medición de la competición por ciertos compuestos de la invención (*i.e.*, los compuestos 1, 28, 38, 63, 71, 75, 80, 81, 92 y 94 en la Tabla 1) con F–Bak por el sitio de unión de Bcl–2 empleando un ensayo de unión TR–FRET son, 1,2, 0,15, 0,01, 0,018, 0,50, 0,272, 0,167, 0,66, 0,23 y 0,000003 respectivamente.

Ejemplo 65

Medición de la competición de los compuestos de la invención con Bim26–mer por un sitio de unión de la proteína de la familia Bcl–2 usando un ensayo de unión Alpha Screen Bcl–x_L:

Se emplea el ensayo AlphaScreen ™ para proteínas BH3 para identificar pequeñas moléculas activas que clasifican proteína de la familia Bcl–2, por ejemplo, que clasifican Bcl–x_L, hmMcl–1. Para determinar una estimación precisa de IC_{50}, los compuestos son ensayados de manera rutinaria a concentraciones de inicio, 100 μM y/o 1 μM y titulados de manera serial tres veces durante 11 diluciones.

El ensayo usa la tecnología Alphascreen ™ que se apoya en un aceptor recubierto de hidrogel y perlas donante que tienen múltiples sitios funcionales para

conjugación con una proteína (por ejemplo, GST–hmMcl–1, GST–Bcl–x_L o GST–Biotin) y un péptido (Biotin–Bak, Biotin–Bim) respectivamente. Las perlas se acercan a la proteína y los péptidos interactúan. Las perlas donante contienen un fotosensibilizador que convierte oxígeno en una forma exitada de O_2 a una excitación de 680 nm. La energía es transformada desde el singlete de oxígeno y reacciona con quimioluminiscentes en la perla aceptora, lo que resulta en la emisión de luz a 520 – 620 nm. Cuando se agregan a la reacción, los compuestos de la invención pueden reducir la intensidad de la luminiscencia, dependiendo de la inhibición de la cercanía entre las perlas aceptoras y donantes. Con esta información, se calcula el IC_{50} de cada compuesto.

Materiales

Se preparan las proteínas GST–Bcl–xL, GST–hmMcl–1 y GST biotiniladas de manera interna, y se las almacena como soluciones *stock* a –80 °C. Los péptidos Bak– biotilidado, y Bim– biotilidados son adquiridos de Auspep y son almacenados como soluciones *stock* de 500 μM en 100% de DMSO a –80 °C. El kit de deteción ALPHASCREEN ™ GST (Glutation–S–Transferasa) es obtenido de Perkin Elmer Lifesciences (número de catálogo #6760603R). Los *Proxiplates*, placas blancas de 384 pocillos de fondo plano son adquiridas de Interpath Services, Melbourne (número de catálogo #784075). Los sellos para cubrir las placas son adquiridos de Prescience, Melbourne (número de catálogo #784075). El DMSO es adquirido de AnalaR. Las placas de 384 pocillos profundos y las placas de polipropileno de 50 μL, con fondo en V de polipropileno compuesto son adquiridas de Matrical.

Preparación de los compuestos

Los compuestos de la invención son preparados como *stocks* de 10 mM con 100% DMSO el día antes de llevar a cabo el ensayo. Se agregan 12 μL de DMSO 100% y 6 μL de compuesto 10 mM (*i.e.* 3,333 mM, 100 μM finales) a las columnas 1 y 12

en las placas de polipropileno de 50 µL, con fondo en V compuestas. Para obtener una concentración final del compuesto de 1 µM, en una placa matricial separada, se agregan 28 µL de DMSO 100% y 2µL de compuesto 10 mM a cada pocillo, se mezcla bien, se toman 2 µL de esta solución y se agregan en 38 µL de DMSO 100%. Se agregan 20 µL de esta solución a la placa matricial de ensayo. Se incluyen diversos compuestos de control en las placas de ensayo. Para los pocillos de control sólo se agregan 15 µL de DMSO 100% a los pocillos apropiados de cada placa. Las placas de compuesto son a continuación diluidas de manera serial 2 veces empleando el MiniTrak. Una vez que se han completado las titulaciones, la placa del compuesto es inmediatamente cubierta con una película sello para evitar la evaporación.

Preparación de tampones

Los tampones de ensayo y de las perlas son preparados frescos. Cada placa de compuesto titulada es ensayada en duplicado. Los siguientes volúmenes son suficientes para correr 12 *Proxiplates* (4 placas de ensayo llevados a cabo en duplicado para cada uno de $Bclx_L$, hmMcl y los contra–ensayos)

Assay Buffer

[Stock]	[Final]	[Volumen para 100 mL]
Hepes 1 M pH 7,4	50 mM	5 mL
DTT 1 M	10 mM	1 mL
NaCl 4 M	100 mM	2,5 mL
Tween–20 10%	0,05 %	0,5 mL
Caseína 10 mg/mL	0,1 mg/mL	1 mL
H_2O Milli–Q		90 mL

Tampón para las perlas

[Stock]	[Final]	[Volumen para 100 mL]
Tris–HCl 1 M pH 7,5	50 mM	5 mL
Tween–20 10%	0,01 %	0,1 mL
Caseína 10 mg/mL	0,1 mg/mL	1 mL
H_2O Milli–Q		93,9 mL

Preparación de proteínas y péptidos; y Rendimiento del ensayo

1. Los tampones de ensayo y de las perlas son empleados para la preparación de las soluciones aceptor y donante. Las perlas ALPHASCREEN ™ son sensibles a la luz y por lo tanto son preparadas en una habitación obscurecida. Se agregan 2,5 µL de perlas por cada 1 mL de tampón.

2. El volumen de la proteína o de péptido a ser agregado se calcula empleando la fórmula siguiente:

$$\frac{C1}{C2} \times V1 \times 2 = V2$$

C_1 = Concentración final de proteína/ péptido

C_2 = Concentración *stock* de proteína/ péptido

V_1 = Volumen Total de Solución Aceptor/ donante

V_2 = Volumen de proteína/ péptido a agregar a la solución Aceptor/ donante

3. Los componentes de ensayo son preparados como soluciones aceptor y donante. La solución aceptor contiene las perlas aceptor y la proteína objetivo, mientras que la solución donante contiene perlas donante y péptido biotinilado.

hmMcl–1

[Solución aceptora] [mL] [Solución donante] [mL]

Tampón de ensayo	10 mL	Tampón de ensayo	10 mL
Tampón de perlas	10 mL	Tampón de perlas	10 mL
Perlas aceptor	50 µL	Perlas donante	50 µL
hmMcl–1 11,1 µM	2,9 µL	B–Bak 500 µM	0,32 µL
Proteína final	[0,8 nM]	Péptido final	[4 nM]

Bcl–xL

[Solución aceptora]	[mL]	[Solución donante]	[mL]
Tampón de ensayo	10 mL	Tampón de ensayo	10 mL
Tampón de perlas	10 mL	Tampón de perlas	10 mL
Perlas aceptor	50 µL	Perlas donante	50 µL
Bcl–xL 23,5 µM	1,02 µL	B–Bim 500 µM	0,16 µL
Proteína final	[0,6 nM]	Péptido final	[2 nM]

Contra GST

[Solución aceptora]	[mL]	[Solución donante]	[mL]
Tampón de ensayo	10 mL	Tampón de ensayo	8 mL
Tampón de perlas	10 mL	Tampón de perlas	8 mL
Perlas aceptor	50 µL	Perlas donante	50 µL
B–GST 77 µM	1,04 µL		
Proteína final	[2 nM]		

4. Después que las soluciones son preparadas, son dejadas para incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente para permitir que las perlas se unan a la proteína y al péptido.

5. Se agregan 50 µL de solución Bcl–x_L, 50 µL de la solución hmMcl–1 y 50 µL de GST–biotinilado en pocillos profundos separados en una placa de ensayo. Como control se agregan 50 µ de tampón Ensayo/ perlas en pocillos separados de la placa (sin proteína).

6. Se agregan 50 µL de solución Bim y 50 µL de solución Bak en pocillos profundos separados.

7. Se transfieren 0,3 µL de muestra desde la placa del compuesto en cada placa de ensayo.

8. Se incuba durante 30 mins a temperatura ambiente, a continuación se agregan 5 µL de solución donante. Después de la adición de la solución donante, suavemente golpear las placas y sellarlas de manera individual con película adhesiva.

9. Las placas son a continuación cargadas en el lector de placas Envision 2103 para su análisis.

Análisis de datos

El porcentaje de inhibición se calcula empleando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de inhibición} = \left| 100 * \left(1 - \left[\frac{(x - \mu^-)}{(\mu^+ - \mu^-)}\right]\right)\right.$$

x = RFU obtenido después del tratamiento con el compuesto

μ^- = RFU obtenido para los controles negativos
(sin control de proteína)

μ^+ = RFU obtenido para los controles positivos
(controles con vehículo)

Los valores IC_{50} son obtenidos mediante ajuste de mínimos cuadrados de los datos anteriores, por ejemplo, para ajustar XLfit3 ecuación 205: y = A + ((B–A) / (l+((C/x)^D))).

La calidad de los resultados de los ensayos se controla mediante la determinación del factor Z Prima para cada placa de ensayo, en donde Z Prima => 0,5 para los resultados es considerado como confiable (Zhang *et al.*, *J Biomol Screening*, 4:67–73, 1999).

Los resultados de Alphascreen (IC_{50} en micromolar) para los compuestos ejemplificatiorios de la invención, esto es compuestos en la Tabla 1, se proveen a continuación en el orden en el que se presentan en la Tabla 1: 0,36, 0,84, 5,39, 1,44, 0,53, 0,76, 1,79, 0,36, 0,53, 0,035, 0,009, 0,005, 15,7, 0,11, 0,2, 10,09, 0,08, 0,045, 0,002, 0,53, 0,003, 100,0, 0,23, 0,095, 0,025, 0,035, 0,045, 0,007, 24,0, 0,045, 0,04, 0,01, 0,37, 0,002, 0,005, 0,007, 0,01, 0,003, 0,0009, 0,14, 0,005, 0,01, 0,008, 0,015, 0,01, 0,01, 0,69, 100, 0,295, 7,35, 12,83, 1,7, 0,66, NA, 0,01, 5,12, 0,72, 56,0, 0,40, 0,47, 0,15, 0,015, 0,05, 0,31, 0,23, 0,11, 0,20, 0,54, 0,68, 10,0, 0,04, 10,1, 0,008, 0,003, 0,007, 0,39, 0,12, 0,0006, 0,006, 0,006, 0,38, 0,0007, 0,005, 0,027, 0,0005, NA, NA, 0,065, 0,235, 0,01, 0,14, 0,002, 0,04 y 0,0005. Tal como se emplea en este texto, la abreviatura "NA" significa que el dato para el compuesto no está disponible.

Ejemplo 66

Ensayo de viabilidad celular

General:

La eficiencia de los compuestos de la presente invención también puede ser determinada en ensayos que se basan en la muerte celular empleando una diversidad de líneas celulares y en modelos de tumor en ratones. Por ejemplo, la actividad de los mismos en la viabilidad de las células puede ser medida en un panel de cultivos de líneas celulares tumor–génicas y no tumor–génicas,así como en poblaciones de células humanas o primarias de ratón. En un juego de

condiciones ejemplo, se cultivan 5.000–20.000 células a 37 °C y 10% de CO_2 en medio de cultivo apropiado (por ejemplo, 100 µL de medio de águila modificado de Dulbecco suplementado con 10% de suero bovino fetal, asparaginasa y 2–mercaptoetanol en el caso de los tumores de ratón pre–B Eµ–Myc) en placas de 96 pocillos. La viabilidad celular y el número total de las células puede ser controlado después de varias horas y hasta después de varios días de incubación con 1 nM – 100 µM del compuesto para identificar aquellos que matan a un EC_{50} < 10 µM. La viabilidad celular puede ser determinadas mediante la capacidad de las células de excluir yoduro de propidio (10 µg/mL mediante análisis de inmunofluorescencia de emisión a longitudes de onda de 660– 675 nm en un citómetro de flujo (BD FAC Scan) o mediante detección luminiscente después de incubación con CELL TITER–GLO®. De manera alternativa, se puede emplear un ensayo colorimétrico de paso alto tal como el ensayo de proliferación celular no radiactivo acuoso CELLTITER® 96 (Promega). La muerte celular por apoptosis es confirmada mediante preincubación de las células con M de un inhibidor caspasa tal como zVAD–fmk.

a. Ensayo de viabilidad celular para Fibroblastos de Embrión de Ratón Mcl–$1^{-/-}$ (MEF):

Se requiere la neutraliación tanto de las proteínas anti–apoptóticas Bcl–xL como Mcl–1 en las células normales antes de que una célula sea sometida a apoptosis a través de la ruta aguas debajo de Bax/Bak. Ver Chen, L. *et al. Mol. Cell* (2005) 17, 393–403; Willis, S.N. *et al. Genes Dev.* (2005) 19, 1294–1305. Un compuesto que está dirigido sólo a Bcl–xL no debiera afectar las células normales, pero podría acabar con ciertas células de cáncer si estas sea poyan más en Bcl–x_L y menos en otras proteínas anti–apoptóticas, por ejemplo, Mcl–1, para su supervicencia. Para reflejar esta situación, los compuestos de la invención son probados por sus efectos en la sobrevivencia de fibroblastos de embrión de ratón (MEFs) de tipo nativo (wt), Bax/Bak doble *knockout* (BB DKO) MEFs, MEFs que expresan Noxa, y

MEFs que expresan Bad. Noxa neutralizan Mcl–1 de manera específica. Por lo tanto, los MEFs que expresan Noxa reflejan los tipos de células de cáncer que se apoyan en Bcl–x_L para la supervicencia, y debieran ser mucho más sensibles a la muerte por un compuesto dirigido a Bcl–x_L que los MEFs en los cuales ambos Bcl–x_L y Mcl–1 son protectores.

En este ensayo, se emplean células Mcl–$1^{-/-}$ para confirmar que la apoptosis celular en presencia de moléculas pequeñas que mimetizan BH3 es debido principalmente a la inactivación de Bcl–x_L. Esta inactivación deja Bax/Bak sin restricción, lo que resulta en apoptosis. El ensayo luminiscente de viabilidad celular CELLTITER–GLO es un método homogéneo para la determinación del número de células viables en un cultivo basado en la cuantificación del ATP presente. La cantidad de ATP se correlaciona con la presencia de células metabólicamente activas de manera que a continuación de la lisis celular la cantidad de ATP presente es proporcional a la cantidad de luminiscencia medida.

Materiales

Los fibroblastos de embrión de ratón (MEFs) Mcl–$1^{-/-}$ son una línea celular adherente preparada de manera interna. Los MEFs son cultivados en frascos de cultivo de tejidos Iwaki de 75 cm^2 (número de catálogo #3123–075) con medio FMA, que consiste en:

- 89% DME Kelso
- 10% de suero bovino fetal inactivado con calor (FCS) (número de catálogo Hyclone #SH30396.03)
- 1% de asparagina 10 mM (número de catálogo Fluka #11149)
- Se agregan 275 µl de una dilución 1:2000 de 2–mercaptoetanol al volumen final de 500 ml de FMA (número de catálogo Sigma #M7522; diluido en MT–PBS)

El FMA es almacenado a 4 °C y es empleado a 37 °C. Los MEFs son cultivados en medio FMA y son cosechados en MT–PBS y tripsina. Para los ensayos de viabilidad de células MEF, las células son sembradas de manera separada en placas con 10% de FCS–FMA y 1% de FCS–FMA.

El FCS–FMA 1% consiste en:

- 98% DME Kelso
- 1% de suero bovino fetal inactivado mediante calor (FCS) (número de catálogo Hyclone # SH30396.03)
- 1% de asparagina 10 mM (número de catálogo Fluka #11149)
- Se agregan 275 µl de una dilución 1:2000 de 2–mercaptoetanol al volumen final de 500 ml de FMA (número de catálogo Sigma #M7522; disuelto en MT–PBS)

Los ensayos son llevados a cabo empleando placas blancas, planas, de fondo traslúcido Greiner de 384 pocillos de grado adecuado para el cultivo de tejidos (Interpath #781098). Los compuestos son preparados en placas matriciales de 384 pocillos, de 25 µl con fondo en V (número de catálogo #MP101–2–PP), selladas con película de aluminio de Beckman Coulter (número de catálogo #538619) y son almacenadas a 12 °C durante toda la noche. La preparación de los compuestos y la titulación se llevan a cabo en DMSO de grado AnalaR (número de catálogo Merck #1.02952.2500). El ensayo de viabilidad celular empleado es CELLTITRE–GLO ™, el que está disponible en el comercio de Promega (número de catálogo #G7572), almacenado a –20 °C y empleado a 37 °C.

Los sistemas automatizados que pueden ser empleadso en este ensayo incluyen: 1) Multidrop – El dispensador 384 (ThermoLabsystems) es empleado para dispensar las células de manera aséptica en las placas de ensayo; 2) MiniTrak – El sistema MiniTrak de Perkin Elmer es empleado para la titulación de las placas de compuestos; 3) Zymark – El sistema Zymark Sciclone ALH3000 con un cabezal 100nL es empleado para la adición de compuesto en las células; 4) En Vision – El

lector de placas En Vision es empleado para la medición de la viabilidad mediante la detección de luminscencia.

Los compuestos de la invención son preparados en una solución 10 mM en DMS 100% y son almacenados a –20 °C. Los compuestos son descongelados a temperatura ambiente y son dispuestos en una placa matricial de 384 pocillos. Los compuestos estándar de control, por ejemplo Etoposida 32,3 mM, son agregados a la placa como control.

Las placas pueden ser selladas con película para sellos y almacenadas a 12 °C durante toda la noche. Las placas con compuesto son dejadas descongelar a temperatura ambiente y los compuestos son titulados 1:3 en DMSO 100% en el MiniTrak (ver la sección de métodos a continuación – día 3).

Método

1. Día uno – División de las células

El medio es aspirado y las células Mcl–$1^{-/-}$ son lavadas con 10 mls de MT–PBS tibio. El MT–PBS es aspirado y se agrega 1 ml de tripsina. Los frascos T75 son incubados a 37 °C hasta que las células se despegan. Se agregan 4 mL de medio FCS FMA al 10% a las células triptinizadas y el volumen completo es transferido a un tubo de centrífuga de 50 mL y es centrifugado durante 3 minutos a 250 g. el sobrendante es aspirado y el *pellet* es resuspendido en 10 mL de FCS FMA al 10%. 3 mL de esta suspensión es agregada en un frasco limpio de 75 cm^2 que contiene 17 mL del medio FCS FMA al 10%, llevando a cabo de esta manera una división 3:10. La suspensión de células remanente es empleada para llevar a cabo una división 1:50 en otro frasco de 75 cm^2 para otro cultivo.

2. Día dos – Siembre de las placas de ensayo y preparación de las placas de compuestos

Las células son cosechadas según la etapa 1 del método y el *pellet* es resuspendido en 3 mLs de FCS FMA al 10%. El número de células es determinado mediante su conteo en un hemocitómetro Neubauer y la dilución es calculada para alcanzar una densidad de 1 x 10^4 células ml^{-1} (500 células por pocillo en 50 µL de medio). Se preparan diluciones separadas en 50 mL de FCS FMA al 10% y en 50 mL de FCS FMA al 1%, respectivamente.

Se preparan cuatro placas de ensayo por placa de compuesto. Dos placas de 384 pocillos que cotnienen las células Mcl–$1^{(-/-)}$ en FCS FMA al 10% y las otras dos placas conteniendo Mcl–$1^{(-/-)}$ en FCS FMA al 1%.

Empleando el Multidrop, se dispensan de manera aséptica 25 µL de células en todas las placas de 384 pocillos para el ensayo. Las placas se dejan estar de manera no apilada a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 (minimizando los efectos de borde) y a continuación son dispuestas en una única capa en el incubador a 37 °C. Las placas son dejadas en incubación durante toda la noche.

3. Día tres – Titulación de las placas de compuesto y tratamiento de las células

Las placas de compuesto son tituladas llevando a cabo una serie de diluciones de 11 puntos en triplicado empleando DMSO al 100% en el MiniTrak. A continuación de la titulación del compuesto, se agregan 100 nL de los compuestos a las placas de las células empleando el Zymark Sciclone Pintool. Esto es una dilución 1:250 del compuesto de manera que la concentración final más alta del compuesto es

40μM. A continuación las placas son dispuestas nuevamente en el incubador a 37 °C y son dejadas incubar durante toda la noche.

4. Día cuatro – Análisis de viabilidad

Se prepara la solución CELLTITRE–GLO ™ de acuerdo con las instrucciones del fabricante mediante la reconstitución del sustrato CELLTITRE–GLO ™ con el tampón CELLTITRE–GLO ™ y es almacenada después de su uso a –80 °C. Las placas son retiradas del incubador y se permite que se equilibren a temperatura ambiente durante 15 mins. Sea agregan 25 μL de CELLTITRE–GLO™ diluido en cada pocillo de las placas de ensayo empleando el Multidrop. Las placas son mezcladas en un agitador de placas durante mins antes de ser leídas en el Envision empleando el protocolo de luminiscencia.

Análisis de los datos

El porcentaje de inhibición se calcula empleando la ecuación a continuación

$$\% \text{ de inhibición} = \left| 100 * \left(1 - \left[\frac{(x - \mu^{-})}{(\mu^{+} - \mu^{-})}\right]\right)\right.$$

x = CPS que se obtienen después del tratamiento con el compuesto

μ^{-} = CPS que obtienen para los controles negativos

μ^{+} = CPS que obtienen para los controles positivos

Los valores IC_{50} son obtenidos mediante ajuste de mínimos cuadrados no lineal de los datos, de los datos que emplea, por ejemplo, el ajuste lógico de 4 parámetros (XLFit 4 ecuación #205; y= A +((B– A)/(I+((C/x)^D))).

La calidad de los resultados del ensayo es controlada mediante la determinación del factor Z' para cada placa de ensayo, en donde se considera robusto cuando Z' > 0,5 para los resultados (Zhang *et al*,, *J Biomol Screening*, 4:67–73, 1999).

Los resultados de viabilidad MEF Mcl–$1^{-/-}$ de células KO (*i.e.* EC_{50} en micromolar y ensayo llevado a cabo en presencia de 1% de suero bovino fetal) para ciertos compuestos de la invención, *i.e.*, compuestos 74, 79, 90 y 92 en la Tabla 1, son 0,06, 0,21, 0,59, 0,15, respectivamente.

b. Ensayo de biavilidad de las células para las Plaquetas

Se incuba plasma rico en plaquetas (PRP) con un compuesto de la invención durante aproximadamente 4 horas a 37 °C. Después de la incubación, las plaquetas son equilibradas a temperatura ambiente durante 20 minutos y entonces y se agrega un volumen igual de CELL TITER–GLO ™ (Promega Corporation). Las muestras son mezcladas durante dos minutos y a continuación se permite que se equilibren durante 10 minutos adicionales a temperatura ambiente. La luminiscencia generada desde las muestras es cuantificada empleando un lector de placas LJL Analyst.

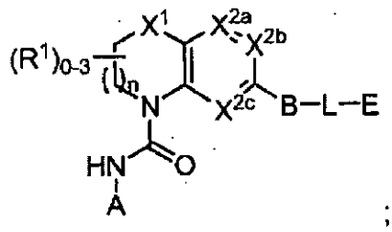
c. Viabilidad celular de la línea de tumores celulares humanos NCI–H 146

Se plaquean células pequeñas de carcinoma humano de plumón NCI–H 146 (ATCC, Manassas, VA) a 50.000 células por pocillo en placas de cultivo de tejido de 96 pocillos con un volumen total de 100 µL de medio de cultivo de tejidos suplementado con 10% de suero humano (Invitrogen, Carlsbad, CA) y se trata con una dilución doble de los compuestos de interés a partir de 10 µM hasta 0,020 µL. Cada concentración es ensayada en duplicado al menos 3 veces separadas. El número de células viable luego de 48 horas de tratamiento con un compuesto es

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I

Fórmula I



;

I

o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la cual

R^1 es, de manera independiente, un miembro seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{1-6} heteroalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo y halógeno;

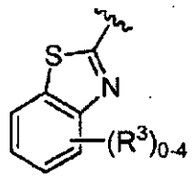
el subíndice n es un entero de 0 a 2, en el cual cuando n es 0 entonces X^1 es $-CH_2-$, $-C(H)(R^a)-$ o $-C(R^a)_2$;

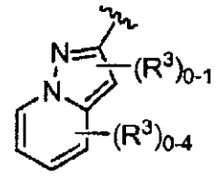
X^1 es un miembro seleccionado desde el grupo que consiste en $-CH_2-$,$-C(H)(R^a)-$, $-C(R^a)_2$, $-O-$, $-N(H)-$, $-N(R^a)-$, $-N(C(O)\ R^a)-$, $-N(C(O)O\ R^a)-$, $-N(S(O)_2R^a)-$, $-N(S(O)R^a)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, en donde R^a es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-6} cicloalquilo y halógeno;

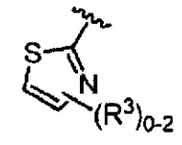
X^{2a}, X^{2b} y X^{2c} son cada uno seleccionado de manera independiente desde el grupo que consiste en C(H), $C(R^2)$ y N, en donde al menos uno de X^{2a} y X^{2b} es C(H) o $C(R^2)$; y en donde R^2 es, de manera independiente, seleccionado desde el grupo que consiste en $-OR^b$, $-NR^bR^c$, $-SR^b$, $-C(O)OR^C$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^d$, $-S(O)2R^d$, $-S(O)R^d$, $-S(O)2NR^bR^c$, $-R^d$, halógeno, $-CN$ y $-NO_2$, en donde R^b y R^c son cada uno seleccionado de manera independiente desde el grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} haloalquilo, u

opcionalmente R^b y R^c, en conjunto con el átomo al cual están unidos, están combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S como vértices del anillo; y R^d es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo y C_{1-6} haloalquilo;

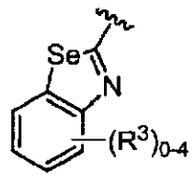
A es un miembro seleccionado desde el grupo que consiste en :

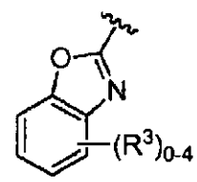


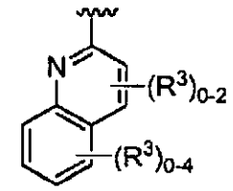
,


,


,



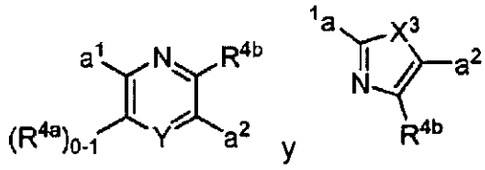
,


y


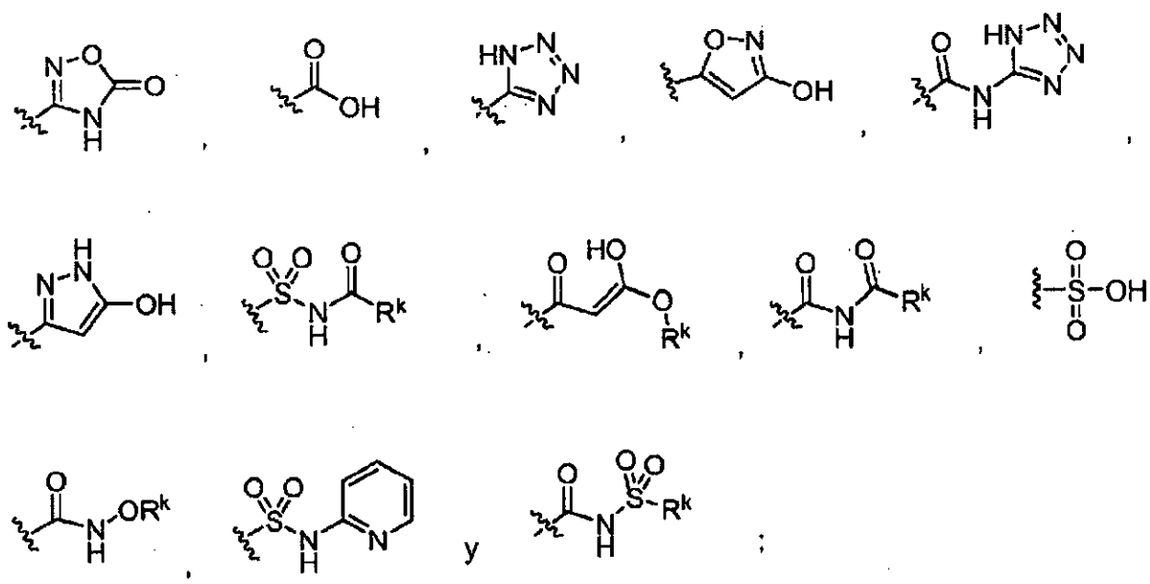
,

en donde R^3 es, de manera independiente, seleccionado desde el grupo que consiste en $-NR^eR^f$, $-OR^e$, $-CN$, $-NO_2$, halógeno, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eS(O)2R^g$, $-NR^6S(O)\ R^g$, $-S(O)2R^g$, $S(O)R^g$ y $-R^g$, R^e y R^f son, en cada caso, cada uno seleccionado de manera independiente desde el grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} haloalquilo y $-(CH_2)_{1-4}$ fenilo, o R^e y R^f, o R^e y R^g en conjunto con el átomo al cual están unidos, están opcionalmente combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S como vértices del anillo; y R^g es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo y C_{1-4} haloalquilo;

B es un miembro seleccionado desde el grupo que consiste en :



en donde Y es N, C(H) o C(R^{4a}); X^3 es –N(H), –N(C_{1-3} alquil), O o S; R^{4a}, si está presente, es, de manera independiente, seleccionado de entre C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, halógeno y –CN. R^{4b}, en cada caso, es, de manera independiente, seleccionado desde el 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 son, en cada caso, cada uno seleccionado de manera independiente desde el grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-6} haloalquilo, fenilo y – $(CH_2)_{1-4}$ –fenilo, o R^h y R^i, o R^h y R, en conjunto con el átomo al cual están unidos están opcionalmente combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S como vértices del anillo. R^j es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, fenilo y – $(CH_2)_{1-4}$ fenilo; o en la alternativa, R^4 es seleccionado desde el grupo que consiste en



en donde R^k es seleccionado de entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo y C_{1-6} haloalquilo;

L está ausente o es un miembro seleccionado desde el grupo que consiste en C_{6-10} arilen–C_{1-6} heteroalquileno, C_{5-9} heteroarilen–C_{1-6} heteroalquileno, C_{1-6} heteroalquileno, C_{1-6} alquileno, C_{1-6} haloalquileno, C_{2-6} alquenileno, C_{2-6} alquinileno, –NH–, –S– y –O–, en donde las fracciones alquileno, alquenileno, alquinileno o heteroalquileno del grupo L están substituidas con 0 a 4 substituyentes R^{5a} seleccionado desde el grupo que consiste en halógeno, $-R^m$ y =O, y las fracciones aromáticas del grupo L están substituidas con 0 a 4 R^{5b} substituyentes seleccionados desde el grupo que consiste en halógeno, $-OR^n$, $-NR^nR^o$, $-R^n$, $-NO_2$, y CN; en donde R^m es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} heteroalquilo y C_{1-6} haloalquilo. De manera opcional, cualesquiera dos substituyentes R^{5a} unidos al mismo átomo o a átomos diferentes de L pueden estar combinados para formar un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S como vértices del anillo; y en donde R^n y R^o, en cada caso, es seleccionado desde el grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo y C_{1-6} haloalquilo, y en donde de manera opcional R^n y R^o, en conjunto con los átomos a los cuales cada uno está unido, están combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S como vértices del anillo;

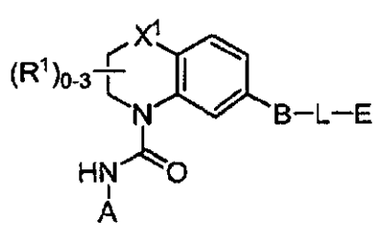
E es hidrógeno o halógeno; o en la alternativa E es seleccionado desde el grupo que consiste en fenilo, C_{5-6} heteroarilo, C_{3-7} heterocicloalquilo y C_{3-7} cicloalquilo, y de manera opcional, fusionado a E hay 1 ó 2 anillos seleccionados de manera independiente desde el grupo que consiste en un 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 a E está, de manera independiente, substituido con 0 a 5 substituyentes R^6 seleccionados desde el 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, $-CN$, $-Z^1-NR^pR^q$, $-Z^1SR^p$, $-Z^1-OR^p$, $-Z^1C(O)OR^p$, $-Z^1-C(O)NR^pR^q$, $-Z^1C(O)R^p$, $-Z^1-NR^pC(O)R^q$, $-Z^1OC(O)R^r$, $-Z^1-NR^pC(O)NR^pR^q$, $-Z^1-OC(O)NR^pR^q$, $-Z^1NR^pC(O)OR^r$, $-Z^1-C(=NOR^p)NR^pR^q$, $-Z^1-NR^pC(=N-CN)NR^pR^q$, $-Z^1-NR^pS(O)_2NR^pR^q$, $-Z^1S(O)_2R^r$, $-Z^1-S(O)_2NR^pR^q$, $-Z^1NO_2$, $-Z^1N_3$, $-Z^1-R^s$ y $-Z^1-CN$; Z^1 es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} alquileno, C_{2-6} alquenileno, C_{2-6} alquinileno, C_{1-6} heteroalquileno, C_{3-7} cicloalquileno y C_{3-7} heterocicloalquileno; R^p y R^q son cada uno seleccionados de manera independiente de entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} heterocicloalquilo, fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$–fenilo; R^r es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} heterocicloalquilo, fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$–fenilo. De manera opcional, en cada substituyente R^6, R^p y R^q o R^p y R^r, en conjunto con el átomo al cual están unidos, están opcionalmente combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros el que de manera opcional comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S como vértices del anillo. R^s es seleccionado desde el grupo que consiste en fenilo, C_{5-6} heteroarilo, C_{3-7} heterocicloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, y de manera opcional, fusionado a R^s hay 1 ó 2 anillos, cada uno seleccionado de manera independiente desde el 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 R^s y cada anillo opcionalmente fusionado a R^s está cada uno substituido de manera independiente con O a 5 R^7 substituyentes seleccionados desde el grupo que consiste en halógeno, $-NR^tR^u$, $-SR^t$, $-OR^t$, $-C(O)OR^t$, $-C(O)NR^tR^v$, $-C(O)R^v$, $-NR^tC(O)R^v$, $-OC(O)R^v$, $-NR^tC(O)NR^tR^u$, $-OC(O)NR^tR^r$, $-$

$NR^tC(O)OR^t$ $-C(=NOR^t)NR^tR^u$, $-NR^tC=N-CN)NR^tR^u$, $-NR^tS(O)_2NR^tR^u$, $-S(O)2R^v$, $-S(O)2NR^tR^u$, $-R^v$, $-NO_2$, $-N_3$, =O, $-CN$, $-Z^2-$ NR^tR^u, $-Z^2SR^t$, $-Z^2OR^t$, $-Z^2C(O)OR^t$, $-Z^2C(O)NR^tR^u$, $-Z^2-C(O)R^v$, $-Z^2NR^tC(O)R^u$, $-Z^2-OC(O)R^v$, $-Z^2NR^tC(O)NR^tR^u$, $-Z^2OC(O)NR^tR^u$, $-Z^2-NR^tC(O)OR^v$, $-Z^2-C(=NOR^t)NR^tR^u$, $-Z^2-NR^tC(=N-CN)NR^tR^u$, $-Z^2NR^tS(O)_2NR^tR^u$, $-Z^2-S(O)_2R^v$, $-Z^2-S(O)_2NR^tR^u$, $-Z^2-NO_2$, $-Z^2-N_3$ y $-Z^2-CN$. Z^2 es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} alquileno, C_{2-6} alquenileno, C_{2-6} alquinileno, C_{1-6} heteroalquileno, R^t y R^u son cada uno seleccionados de manera independiente de entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo y $-(CH_2)_{1-4}$–fenilo, C_{3-7} cicloalquilo y C_{3-7} heterocicloalquilo; R^v es seleccionado de entre C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} heterocicloalquilo y $-(CH_2)_{1-4}$–fenilo. En cada substituyente R^7, R^t y R^u o R^t y R^v, en conjunto con el átomo al cual están unidos, de manera opcional están combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionado de entre N, O y S como vértices del anillo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de una fórmula seleccionada desde el grupo que consiste en Fórmula I–a, Fórmula I–b, Fórmula I–c, Fórmula I–d, Fórmula I–e, Fórmula I–f, Fórmula I–g, Fórmula I–h, Fórmula I–i, Fórmula I–j, Fórmula I–k, Fórmula I–m, Fórmula I–n. Fórmula I–o y Fórmula I–p tal como se presenta en la Figura 1.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es de Fórmula I–a,

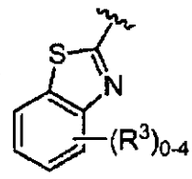


I–a;

en donde R^1 está ausente;

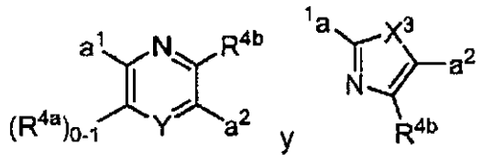
X^1 es seleccionado desde el grupo que consiste en $-CH_2-$, $-C(H)(R^a)-$, $-C(R^a)2$, $-O-$, $-N(H)-$, $-N(R^a)-$, $-N(C(O)R^a)-$, $-N(C(O)OR^a)-$, $-N(S(O)_2R^a)-$, $-N(S(O)R^a)-$, $-S-$, $-S(O)-$, y $-S(O)_2-$;

A es

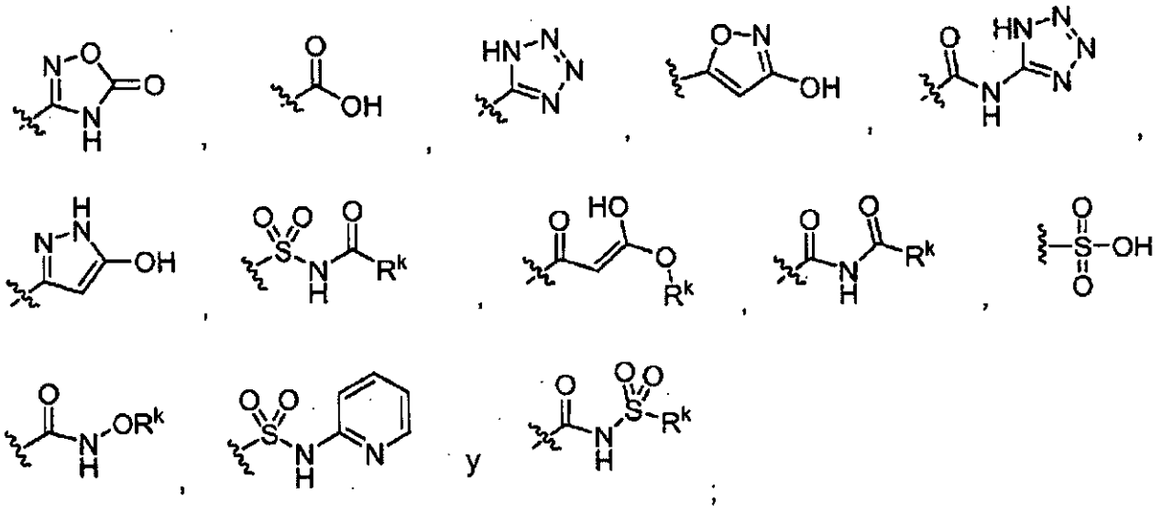


;

y B es un miembro seleccionado desde el grupo que consiste en :

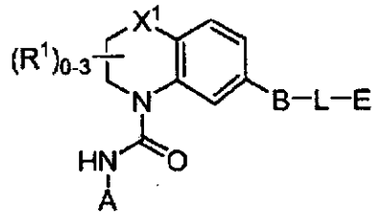


en donde R^{4b} es seleccionado desde el grupo que consiste en



4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual X^1 es $-CH_2-$ y $-O-$.

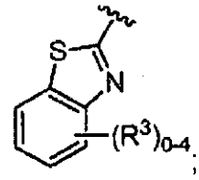
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual el compuesto es de Fórmula I–a,



I–a;

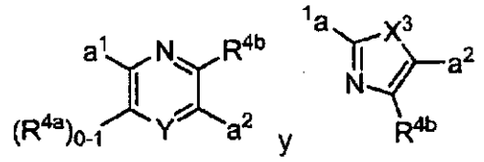
en donde R^1 está ausente;

X^1 es $–CH_2–$, $–C(H)(R^a)–$, $–C(R^a)_2$, $–O–$, $–N(H)–$, $–N(R^a)–$, $–N(C(O)R^a)–$, $–N(C(O)OR^a)–$, $–N(S(O)_2R^a)–$, $–N(S(O)R^a)–$, $–S–$, $–S(O)–$, o $–S(O)_2–$; A es



;

B es un miembro seleccionado desde el grupo que consiste en :

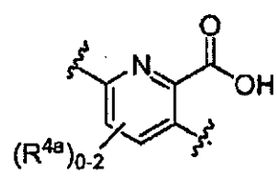


,

en donde R^{4b} es seleccionado desde el grupo que consiste en $–C(O)OR^j$, $–C(O)NR^hR^i$, $–C(O)R^i$, $–NR^hC(O)R^i$, $–NR^hC(O)NR^hR^i$, $–OC(O)NR^hR^i$, $–NR^hC(O)OR^i$, $–C(=NOR^h)NR^hR^i$, $–NR^hC(=NCN)NR^hR^i$, $–NR^hS(O)_2NR^hR^i$, $–S(O)_2R^j$, $–S(O)_2NR^hR^i$, $–N(R^hS(O)_2R^i$, $–NR^hC(=NR^i)NR^hR^i$, $–C(=S)NR^hR^i$, $–C(=NR^h)NR^hR^i$, halógeno, $–NO_2$, y $–CN$.

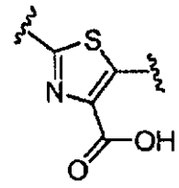
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual X_1 es $–CH_2–$ u $–O–$.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 ó 5, en el cual, en la fórmula I, B es



en la cual R^{4a}, si está presente, es seleccionado desde el grupo que consiste en halógeno y C_{1-4} alquilo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 ó 5, en el cual B es



9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 5, 7 o 8, en la cual L está ausente o es un grupo opcionalmente substituido seleccionado desde el grupo que consiste en C_{6-10} arilen–C_{1-6} heteroalquileno, C_{5-9} heteroarilen–C_{1-6} heteroalquileno, C_{1-6} heteroalquileno, C_{2-6} heteroalquenileno, C_{1-6} alquileno, C_{2-6} alquenileno, C_{2-6} alquinileno y –O–; y

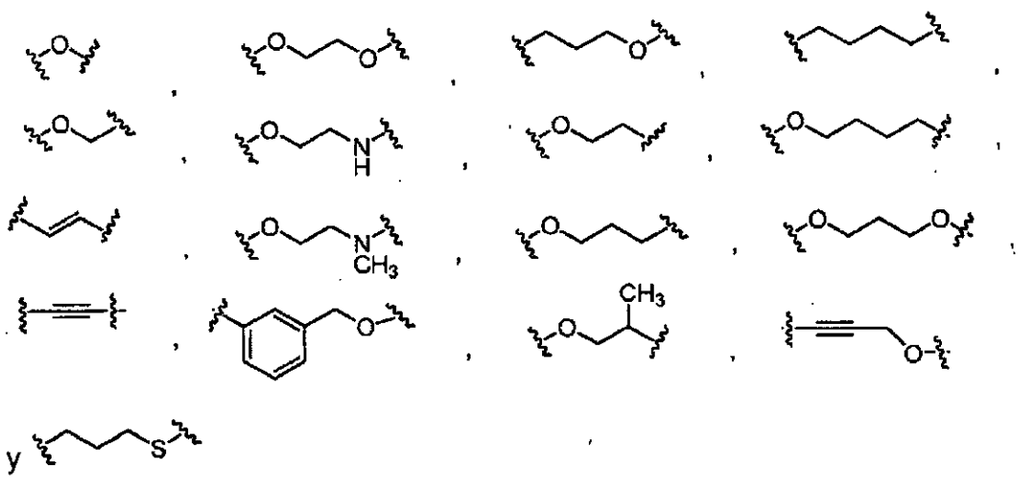
E es un anillo seleccionado desde el grupo que consiste en fenilo, C_{5-6} heteroarilo, C_{3-7} heterocicloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, y en donde de manera opcional fusionado a E está un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo benceno, o un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros, y en donde E y dicho anillo opcionalmente fusionado a E están substituido con 0 a 5 substituyentes R^6 seleccionados desde el grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, $–NR^pR^q$, $–SR^p$, $–OR^p$, $–C(O)OR^p$, $–C(O)NR^pR^q$, $–C(O)R^p$, $–NR^pC(O)R^q$, $–OC(O)R^r$, $–NR^pC(O)NR^pR^q$, $–OC(O)NR^pR^q$, $–NR^pC(O)OR^r$, $–S(O)_2R^r$, $–S(O)_2NR^pR^q$, $–R^r$, $–R^s$, $–NO_2$, $–N_3$, –CN, $–Z^1–NR^pR^q$, $–Z^1SR^p$, $–Z1OR^p$, $–Z^1–OC(O)NR^pR^q$, $–Z^1NR^pC(O)OR^r$, $–Z^1S(O)_2R^r$, $–Z^1R^s$ y $–Z^1–S(O)_2NR^pR^q$; en donde Z^1 es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} alquileno, C_{2-6} alquenileno, C_{2-6} alquinileno y C_{1-6} heteroalquileno. R^p y R^q son cada uno seleccionados de manera independiente de entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} heterocicloalquilo, fenilo y $–(CH_2)_{1-4}$–fenilo. R^r es seleccionado de entre C_{1-6}

alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} heterocicloalquilo y $-(CH_2)_{1-4}$–fenilo. Opcionalmente en cada substituyente R^6, R^p y R^q o R^p y R^r, en conjunto con el átomo al cual están unidos, están combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S como vértices del anillo, en donde R^s es fenilo, un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, en donde de manera opcional fusionado a R^s está un anillo benceno, un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros. R^s y dicho anillo opcionalmente fusionado a R^s están substituidos con 0 a 3 substituyentes R^7 seleccionados desde el grupo que consiste en halógeno, $-NR^tR^u$, $-SR^t$, $-OR^t$, $-OC(O)NR^tR^u$, $-NR^tC(O)OR^v$ $-R^v$, $-Z^2-NR^tR^u$, $-Z^2-OC(O)NR^tR^u$, $-Z^2-NR^tC(O)OR^v$ y –CN. Z^2 es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} alquileno, C_{2-6} alquenileno, C_{2-6} alquinileno y C_{1-6} heteroalquileno, en donde R^t y R^u cada uno de manera independiente es seleccionado de manera independiente de entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo y C_{3-7} heterocicloalquilo. R^v es seleccionado de entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} heterocicloalquilo y $-(CH_2)_{1-4}$–fenilo. De manera opcional, en cada substituyente R^7, R^t y R^u o R^t y R^v, en conjunto con los átomos a los cuales cada uno está unido, están combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros el que de manera opcional comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S como vértices del anillo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, L está ausente y E es seleccionado desde el grupo que consiste en fenilo y piridilo, y en donde de manera opcional fusionado a E está un anillo seleccionado desde el grupo que consiste en un anillo pirimidin–4–ona, un anillo pirimidin–2–ona, un anillo benceno, un anillo piridina, un anillo pirrol, un anillo pirazol, un anillo imidazol, un anillo furano y un anillo tiofeno, en donde E y el anillo opcionalmente fusionado a E están cada uno de manera opcional independientemente substituidos.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 5, 7, 8 ó 9, en el cual L es C_{1-4} alquileno o C_{1-4} heteroalquileno.

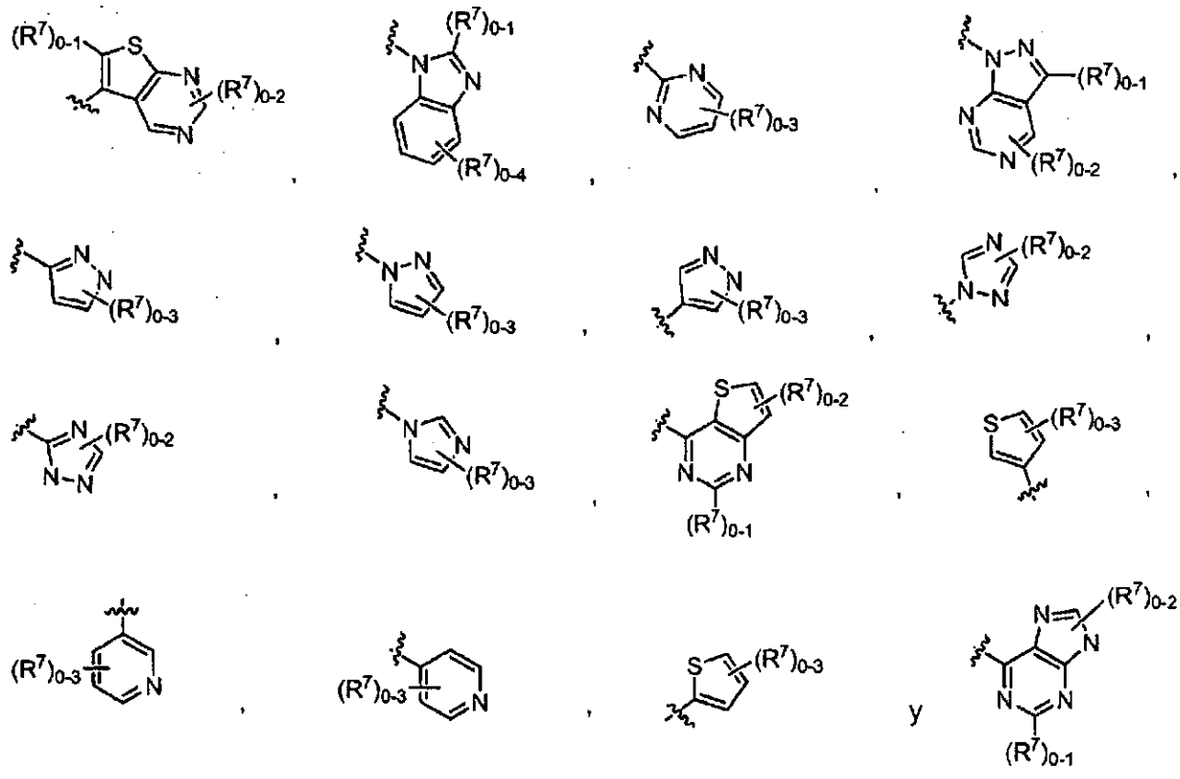
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 5, 7, 8 ó 9, en el cual L es seleccionado desde el grupo que consiste en :



13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12, en la cual L está presente y E es seleccionado desde el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, pirrolidinilo, pirrolidonilo y ciclobutilo, y en donde, de manera opcional, fusionado a E está un anillo piridina, un anillo benceno, un anillo pirimidin–4–ona, un anillo pirimidin–2–ona o un anillo dioxolano, y en donde E y dicho anillo opcionalmente fusionado a E están substituidos con 0 a 5 substituyentes R^6 seleccionados desde el grupo que consiste en fluoro, cloro, $–NR^pR^q$, $–SR^p$, $–S(O)_2R^r$, $–OR^p$, $–NR^pC(O)OR^r$, $–R^r$, $–Z^1NR^pR^q$ $–Z^1–NR^pC(O)OR^r$ y $–R^s$, en donde R^p y R^q son cada uno seleccionados de manera independiente de entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenileno, C_{2-6} alquinileno y C_{1-6} heteroalquileno; R^r es seleccionado de entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} heterocicloalquilo y $–(CH_2)_{1-4}$–fenilo; de manera opcional, en cada substituyente R^6 R^p y R^q o R^p y R^r, están combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 6

miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionado de entre N, O y S como vértices del anillo.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 5, 7, 8 ó 9, en la cual E es fenilo y está meta o para substituido con un grupo R^s opcionalmente substituido es de una fórmula seleccionada desde el grupo que consiste en:



15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 5, 7, 8 ó 9, en la cual E es seleccionado de entre el grupo presentado en la Figura 2–A y Figura 2–B.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 5, 7, 8 ó 9, en la cual E es seleccionado de entre el grupo presentado en la Figura 2–C, Figura 2–D, Figura 2–E y Figura 2–F.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 ó 5, en la cual L está ausente y E es hidrógeno o halógeno.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 ó 5, en la cual L es seleccionado desde el grupo que consiste en C_{1-6} heteroalquileno, C_{1-6} alquileno, C_{2-6} alquenileno y C_{2-6} alquinileno, cada uno de los cuales está, de manera independiente, opcionalmente substituido; y E es hidrógeno.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en la cual L es de manera opcional C_{1-4} heteroalquileno substituido.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual dicho compuesto es seleccionado de entre el grupo presentado en la Tabla 1.

21. A composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un diluyente, portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

22. Un método para el tratamiento de mesotioloma, cáncer de vesícula biliar, cáncer del páncreas, cáncer de la piel, cáncer de la cabeza o del cuello, melanomas cutáneo o intraocular, cáncer de los ovarios, cáncer de mamas, cáncer uterino, carcinoma de los tubos de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma de cervix, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de los huesos, cáncer de los ovarios, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer del estómago, cáncer gastrointestinales (gástrico, colorectal, y duodenal), leucemia linfocítica crónica, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula para–tiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de los tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer testicular, cáncer hépato–celular (hepático y del ducto biliar), tumor primario o secundario del sistema nervioso central, tumor primario o secundario del cerebro, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides de

origen en las células T o en las células B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer ovárico, cáncer pulmonar de las células no pequeñas, cáncer de la próstata, cáncer pulmonar de las células pequeñas, cáncer del riñón y de la uréter, carcinoma de células renales, carcinoma del pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma no Hodgkin, tumores del eje de la espina, glioma del tronco cerebral, adenoma pituitario, cáncer adrenocortical, cáncer de la vesícula biliar, cáncer del bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblasitoma, o una combinación de los mismos en un paciente, método que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

23. Un método para el tratamiento de una enfermedad o condición causada, exacerbada o resultante del exceso de, o de la activación no deseada de las plaquetas en un paciente, método que comprende la administración al mismo de un compuesto de Fórmula I, o de una composición farmacéutica del mismo.

24. Un método para la reducción del conteo de las plaqueteas circulantes en una paciente mediante la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, o de una composición farmacéutica del mismo.

25. El método de acuerdo con la reivindicación 23 ó 24, en el cual dicha enfermedad o condición es seleccionada desde el grupo que consiste en trombocitemia esencial, policitemia vera, leucemia mielógena aguda M7, restenosis, enfermedad cardiovascular, terapia antiplaquetas perioperativa y trombos asociados con aparatos.

26. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de una enfermedad o de una condición.

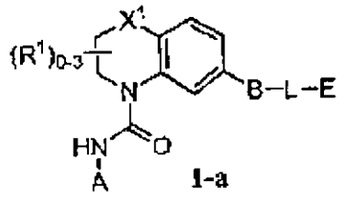
27. El uso de acuerdo con la reivindicación 26, en el cual dicha enfermedad o condición es seleccionada desde el grupo que consiste en trombocitemia esencial, policitemia vera, leucemia mielógena aguda M7, restenosis, enfermedad cardiovascular, terapia antiplaquetas perioperativa y trombos asociados con aparatos.

28. El uso de acuerdo con la reivindicación 26, en donde dicha enfermedad o condición es seleccionada desde el grupo que consiste mesotioloma, cáncer de vesícula biliar, cáncer del páncreas, cáncer de la piel, cáncer de la cabeza o del cuello, melanomas cutáneo o intraocular, cáncer de los ovarios, cáncer de mamas, cáncer uterino, carcinoma de los tubos de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma de cervix, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de los huesos, cáncer de los ovarios, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer del estómago, cáncer gastrointestinales (gástrico, colorectal, y duodenal), leucemia linfocítica crónica, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula para–tiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de los tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer testicular, cáncer hépato–celular (hepático y del ducto biliar), tumor primario o secundario del sistema nervioso central, tumor primario o secundario del cerebro, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides de origen en las células T o en las células B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer ovárico, cáncer pulmonar de las células no pequeñas, cáncer de la próstata, cáncer pulmonar de las células pequeñas, cáncer del riñón y de la uréter, carcinoma de células renales, carcinoma del pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma no Hodgkin, tumores del eje de la espina, glioma del tronco cerebral, adenoma pituitario, cáncer adrenocortical, cáncer de la vesícula biliar, cáncer del bazo,

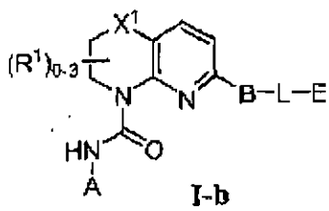
RESUMEN

En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de Fórmula (I) en el cual las variables X^1, X^{2a}, X^{2b}, X^{2c}, R^1, B, L, E, A y el subíndice n son tal como se define en este texto. En otro aspecto, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula (I) así como métodos para el uso de los compuestos de Fórmula (I) para el tratamiento de enfermedades y condiciones (por ejemplo, cáncer, trombocitemia, etc.) caracterizadas por la expresión o por la sobre–expresión de proteínas anti–apoptóticas Bcl–2, por ejemplo, de las proteínas anti–apoptóticas Bcl–x_L.

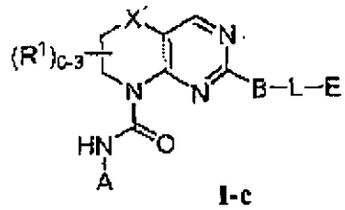
(Figura 1)



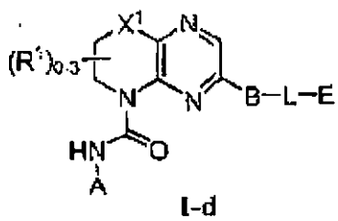
I-a



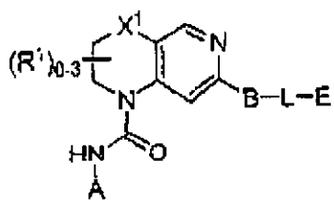
I-b



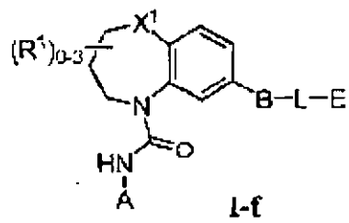
I-c



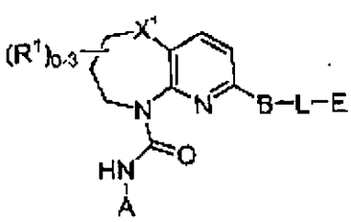
I-d



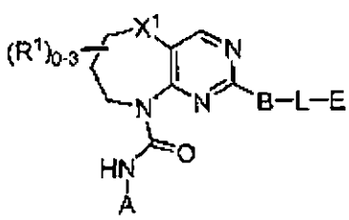
I-e



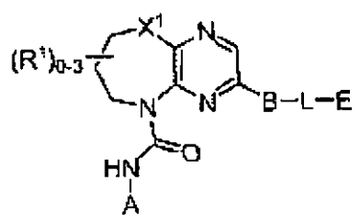
I-f



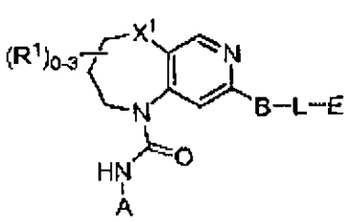
I-g



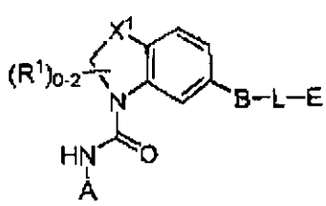
I-h



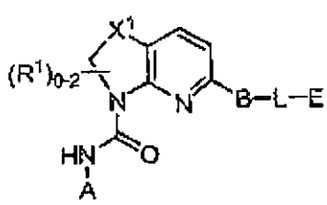
I-i



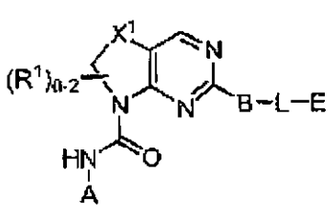
I-j



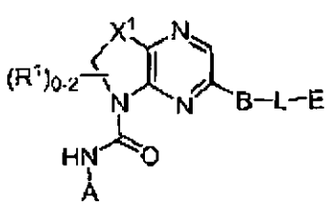
I-k



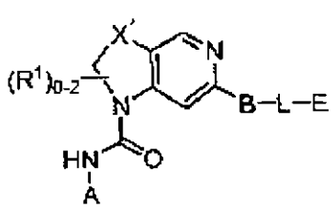
I-m



I-n



I-o



I-p

Figura 1

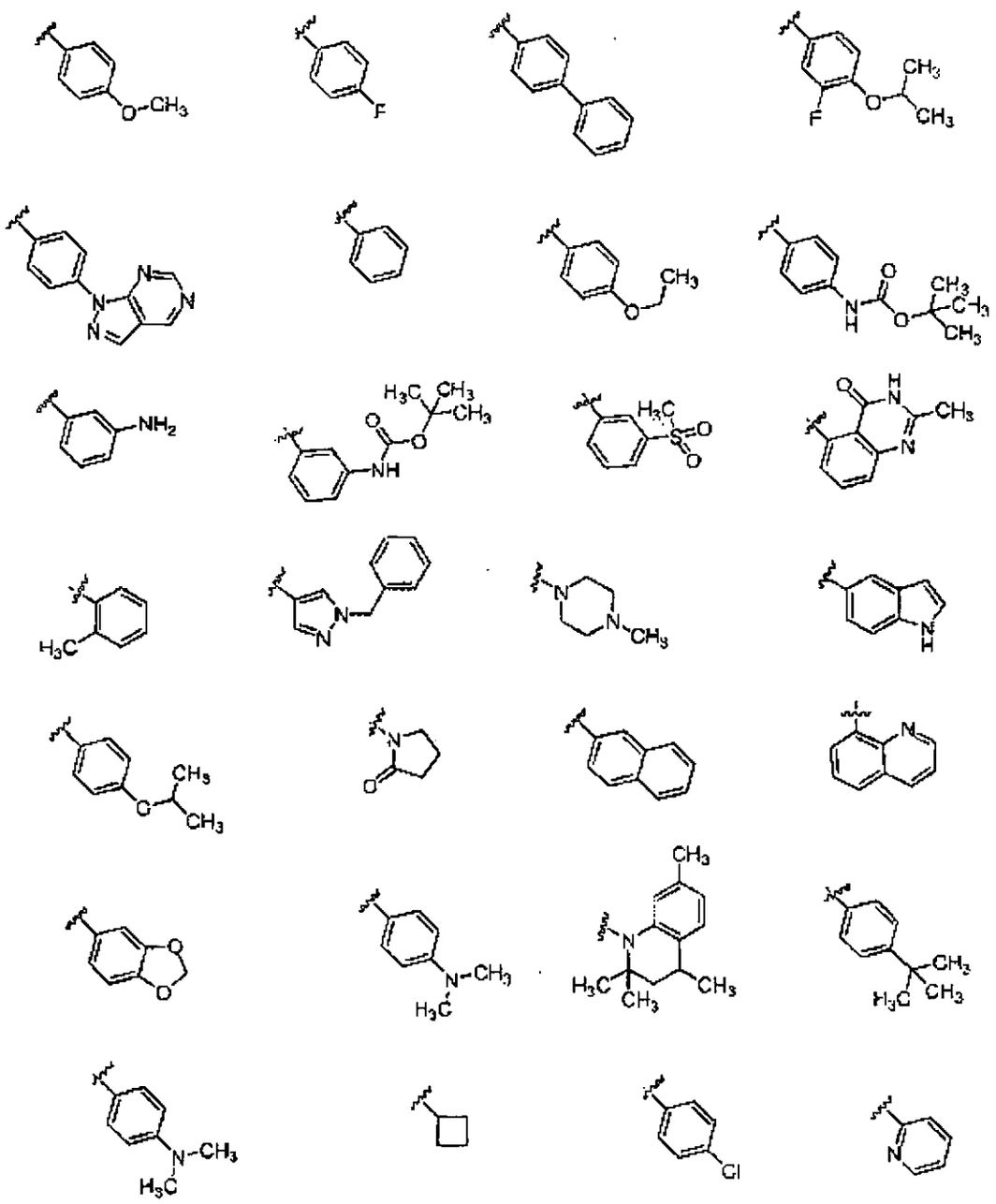


Figura 2–A

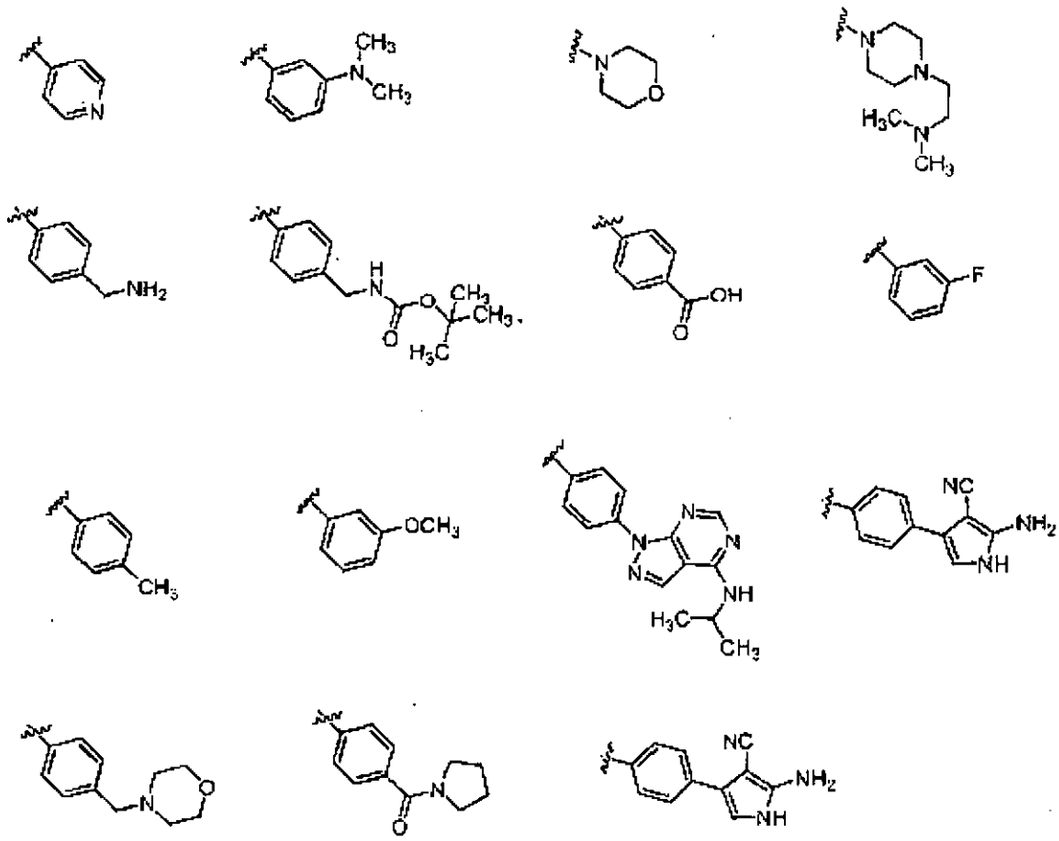


Figura 2–B

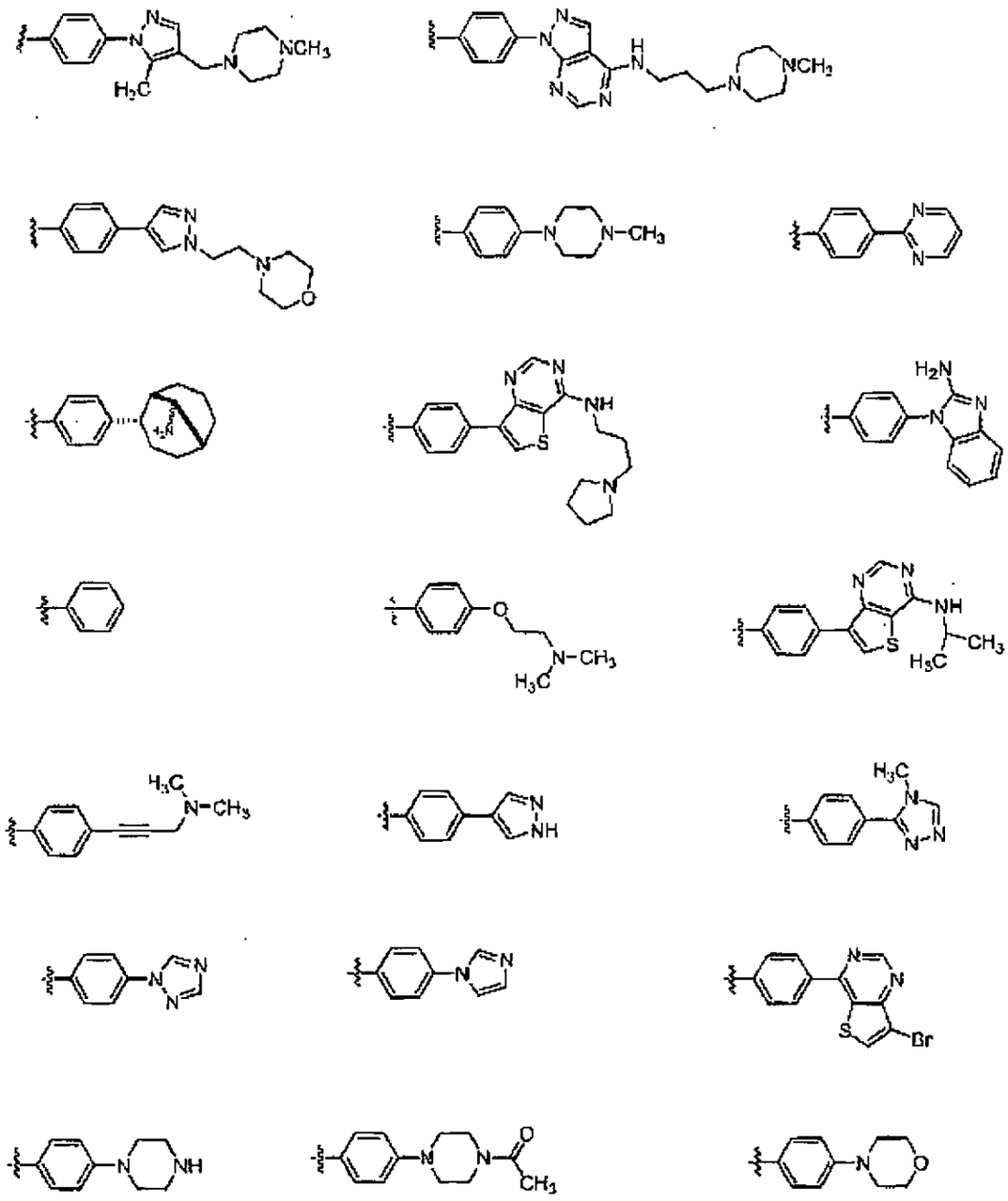


Figura 2–C

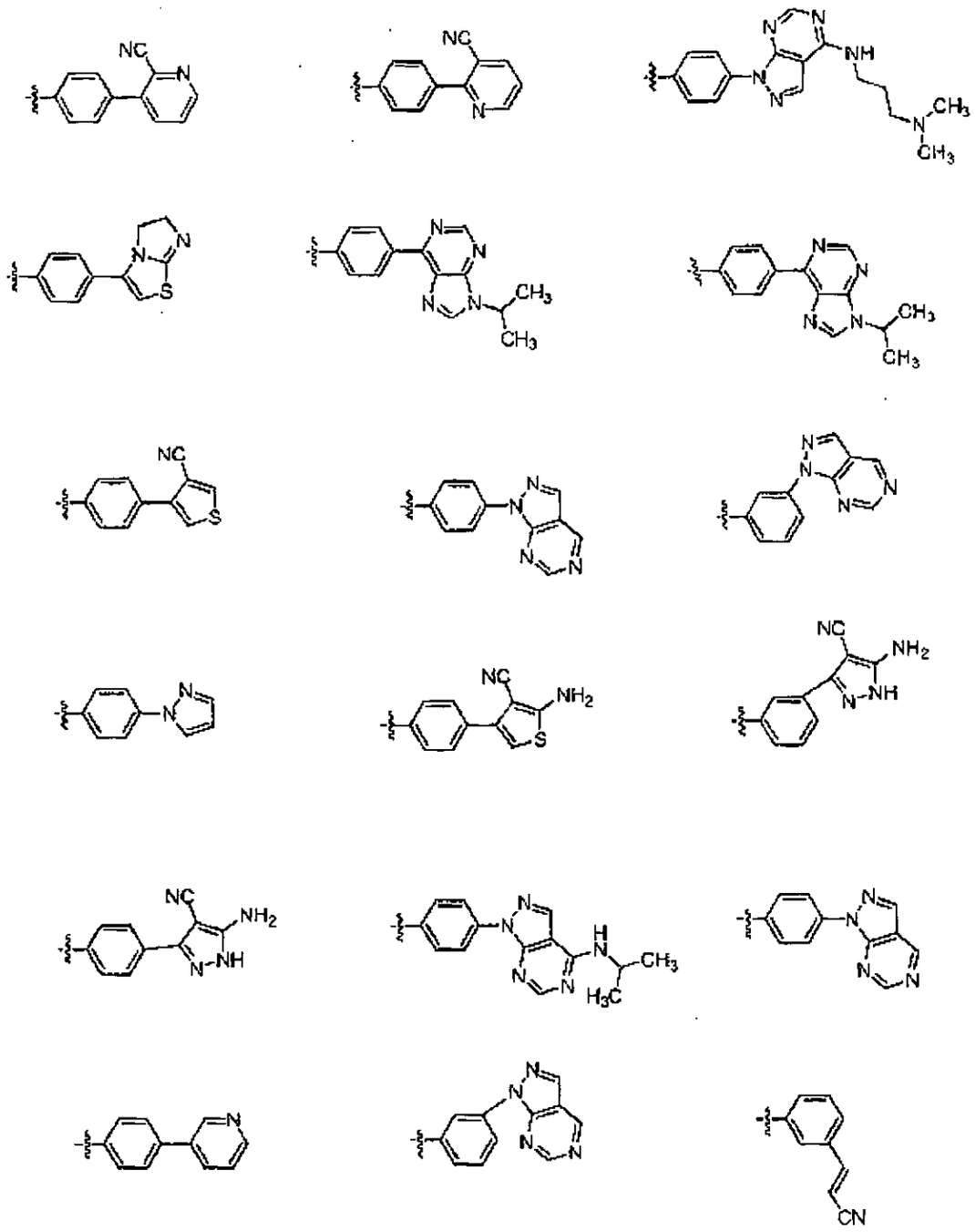


Figura 2–D

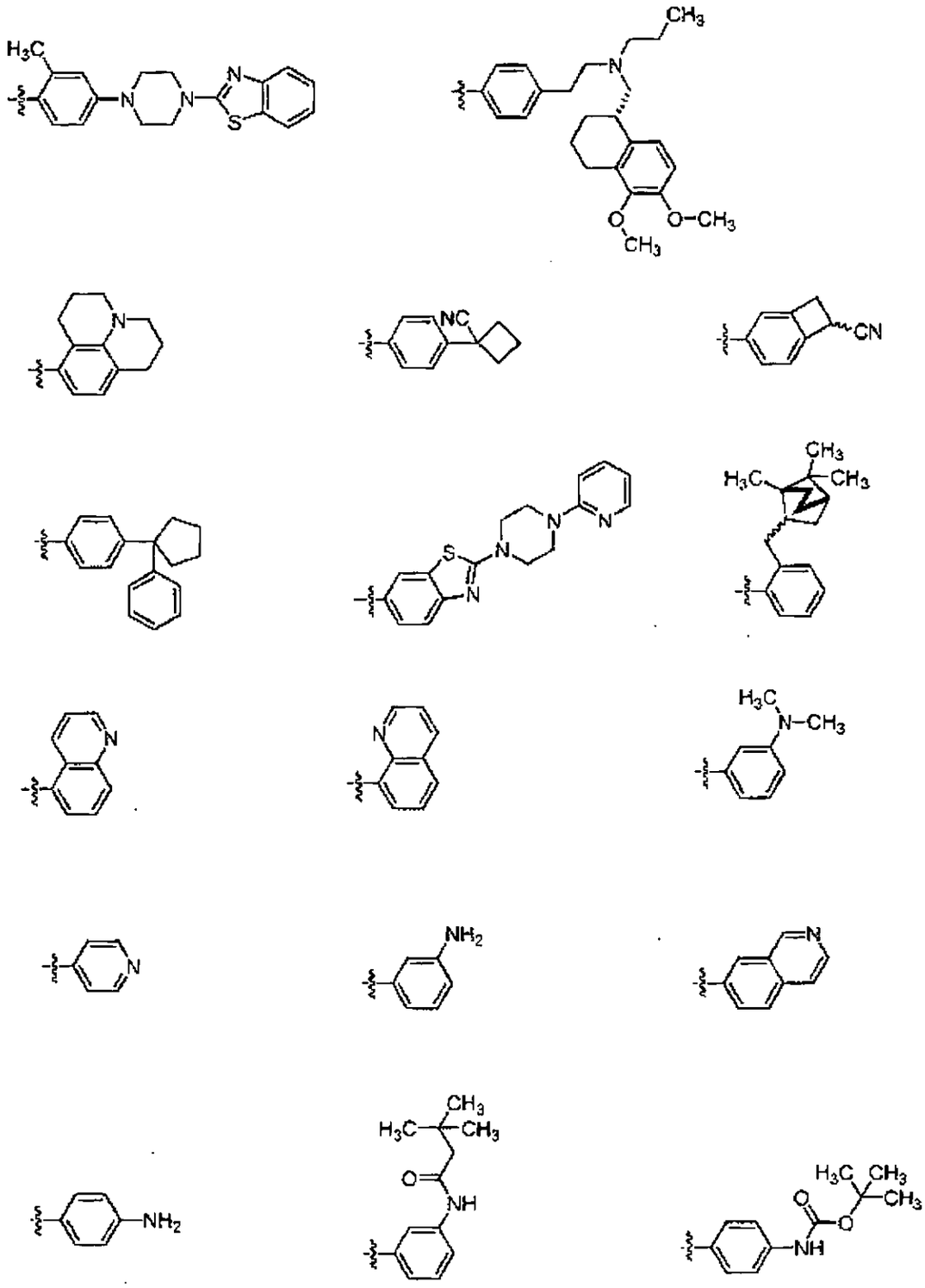


Figura 2–E

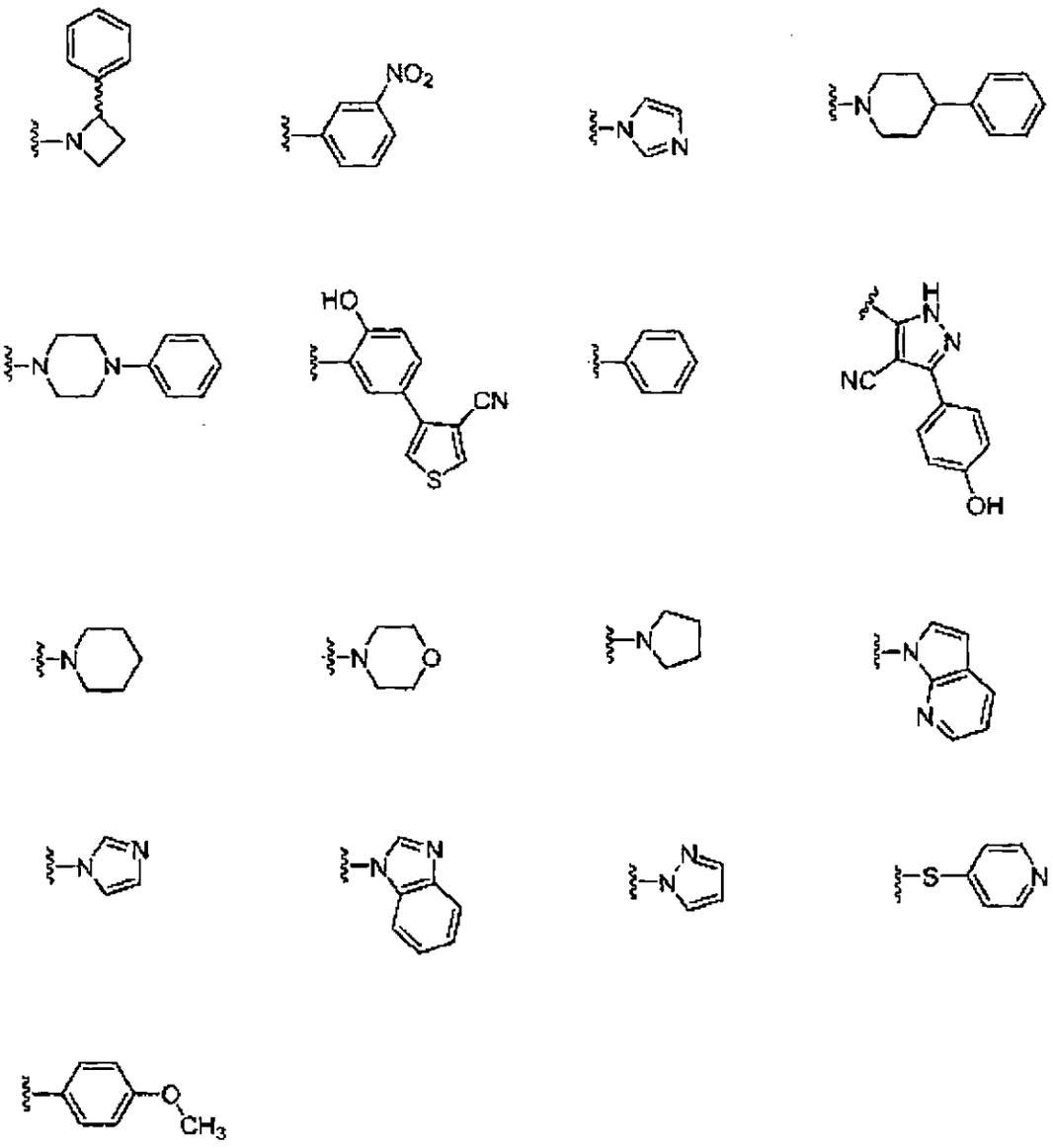


Figura 2–F

Brigard & Castro

BOGOTA - 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 espectivo, 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 2005

Signature

Name Timothy R. Schwartz, Ph.D.
Title Section Patent Counsel
Authorized Corporate S[illegible]
Genentech, Inc.

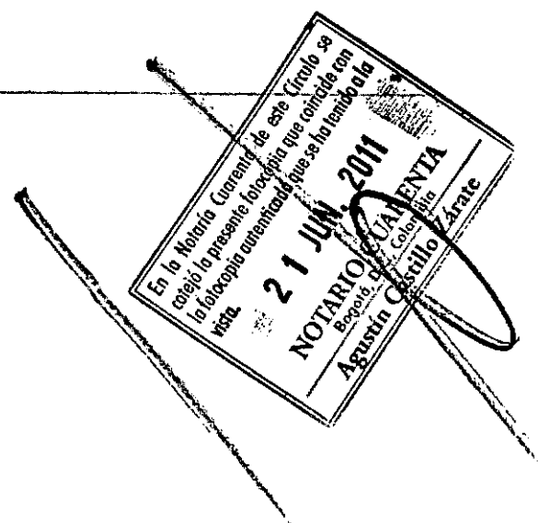
En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con la fotocopia autenticada que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

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-24-A (REV. 4-05)

OSP 05 90772

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 Guiam (Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public"))

personally appeared Timothy R. 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 GUIAM
Commission # 1455662
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: _____

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER
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 autenticada que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. (Colombia)
Agustín Cubillo Zárate

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
Agustín 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
COMISIÓN # 14556612
Notario Público-California
Condado de San Mateo
Mi comisión expira Dic. 9 de 2007

Atestigua mi firma y sello oficial,

AIDA MICLAT GUIAM

OPCIONAL

Aunque la información en esta sección no es requerida por la ley, puede probar ser valiosa para las personas que se basan en el documento y puede prevenir la remoción y readhesión fraudulenta 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: _____

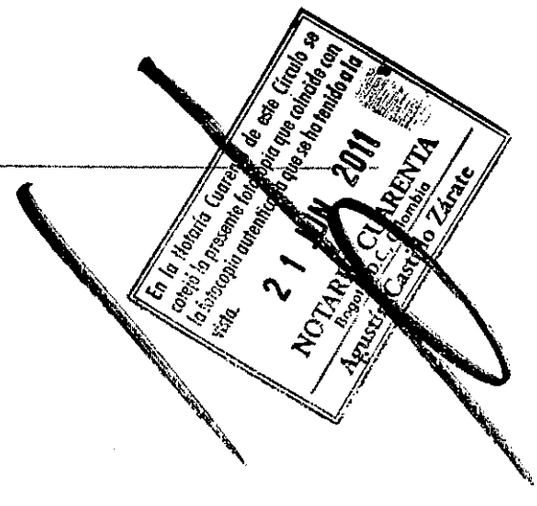
Capacidad(es) Reivindicada(s) por el (los) firmante(s)

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



AUTORIZACION

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.

El Notario Cuarenta de este Círculo se remitió a 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

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

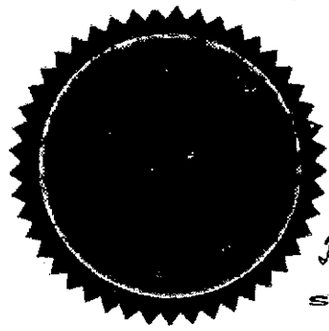
5. at Dover, Delaware

6. the twenty-fourth day of May, A.D. 2005

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0254030

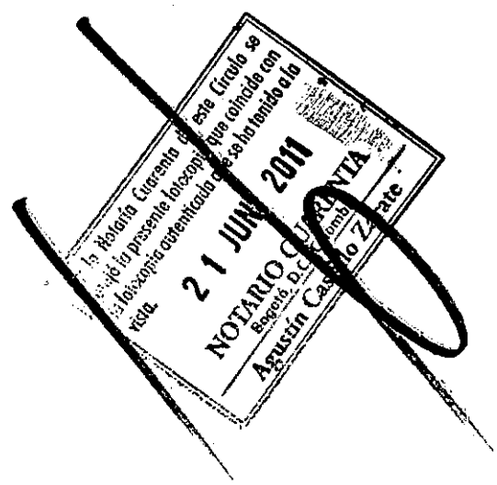
9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State



Delaware

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 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: 3900884

DATE: 05-24-05

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

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.

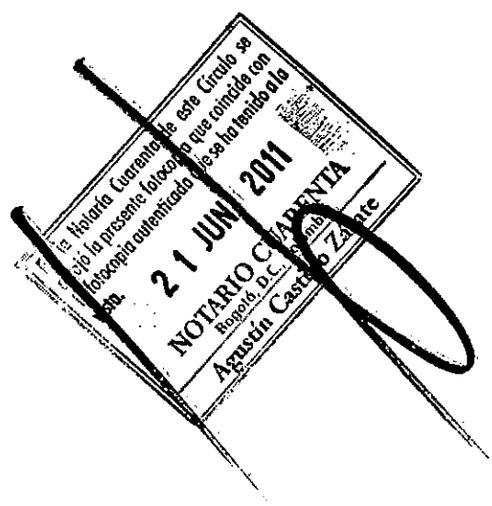
ARTICLE 2

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

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
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín C... Zárate

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.

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.
2 JUN. 2011
NOTARÍA CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agente Edgar Castillo Zárate

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
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agustín 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

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
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agustín Ortiz Zárate

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 autenticada 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.

21 JUN. 2011
NOTARIA CUARENTA
Bogotá D.C. Colombia
Agustín Castillo Zárate

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

Es fiel de la Primera Copia de este Círculo se expide la presente fotocopia que coincide con la original autenticada que se ha tenido a la vista.
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 of 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.

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
NOTARIA 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

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se dejó 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

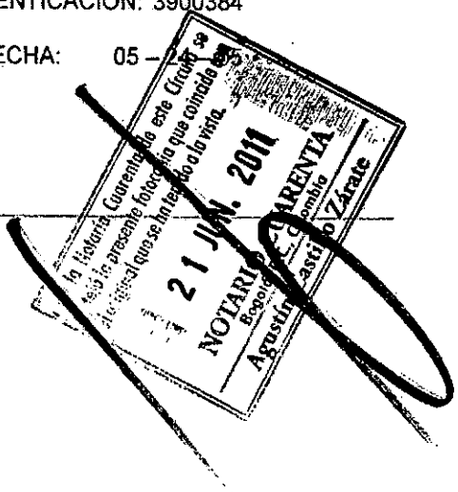
DELAWARE

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 – [illegible]



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.

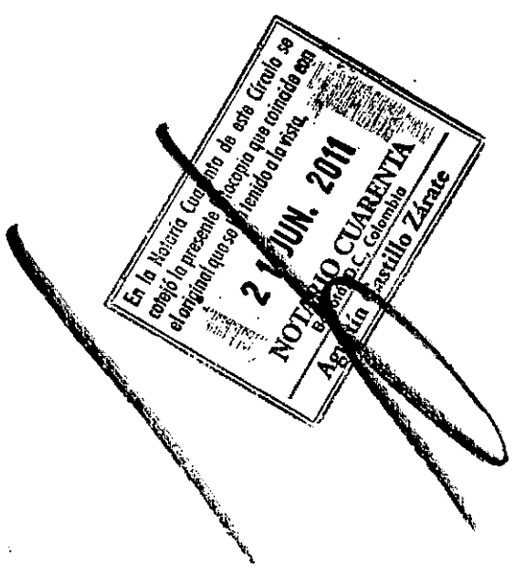
SECTION 9.07. *Article 8.* The provisions of this Article 9 are in addition to the provisions of Article 8.

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

IN WITNESS WHEREOF, this Amended and Restated Certificate of Incorporation, having been duly adopted in accordance with Sections 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware and by the written consent of the sole stockholder of the Corporation in accordance with Section 228 of the General Corporation Law of the State of Delaware, has been executed this 22nd day of July, 1999.

GENENTECH, INC.

By: /s/ Stephen G. Juelsgaard
Name: Stephen G. Juelsgaard
Title: Senior Vice President,
General Counsel and Secretary



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

SECCIÓN 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

Es la Notaría Cuarenta de este Círculo copia fotostática 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.

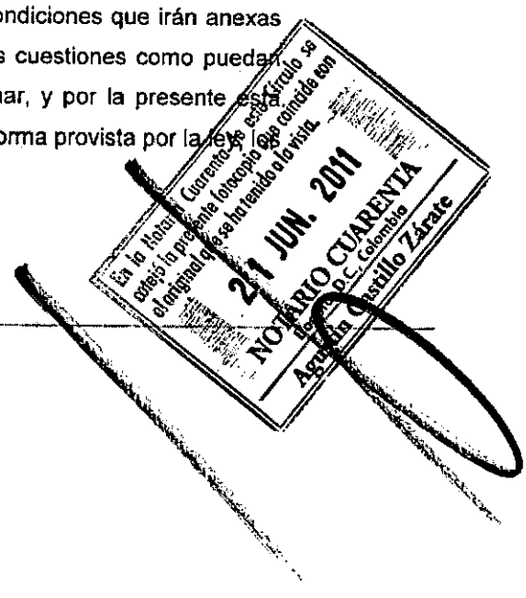
(b) El número de acciones autorizadas de cualquier clase o clases de acciones puede incrementarse o disminuirse (pero no por debajo del número del número de acciones de las mismas que en su momento están vigentes) por el voto afirmativo de una mayoría con poder de votación de las acciones vigentes de 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 Límites 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, los



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 le fecha á 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.

ARTÍCULO 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 60% de las acciones con derecho a votar las mismas.

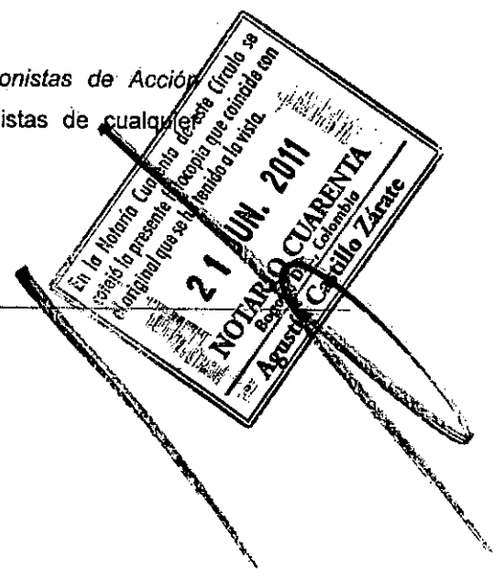
(c) Las secciones 3.03(c) y 3.15 de los estatutos solo pueden ser alteradas, enmendadas, repelidas, o rescindidas por le voto afirmativo de los accionistas de capital con derecho a votar las mismas que representen más del 90% de las acciones con derecho a votar las mismas.

o

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 60% 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 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

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.

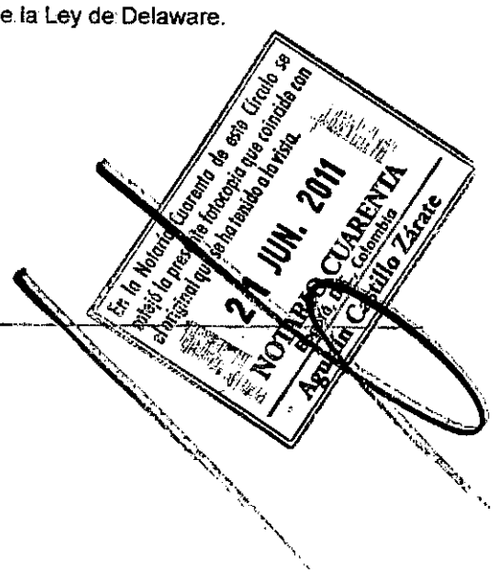
(d) La Corporación tendrá el poder de comprar y mantener un seguro a nombre de cualquier persona quien es o fue director, funcionario, empleado o agente de la corporación, o esta o estuvo en servicio por pedido de la Corporación como director, funcionario, empleado o agente de otra corporación, sociedad, 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 Sección 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

SECCION 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.

SECCION 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 indirectamente) 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

Ante la Notaría Cuarenta de este Círculo
Cotejó la 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

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 Cerificado 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 trajo 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

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 fiduciarios 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
Título: Vicepresidente
Consejo General y Secretaría

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se compulsó la 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

97.200

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 cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.

2 JUN. 2011

NOTARÍA 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 FIFTEENTH DAY OF MAY, A.D. 2000, AT 5 O'CLOCK P.M.

2112549

050426506

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

AUTHENTICATION: 7900385

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

STATE OF DELAWARE
SECRETARY OF STATE
DIVISION OF CORPORATIONS
FILED 05:00 PM 05/15/2000
001245251 – 2112549

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: Stephen Juelsgaard
Name: Stephen G. Juelsgaard
Title: Senior Vice President, General Counsel and Secretary

75841

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 Matte

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 Circulo se
expidió 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

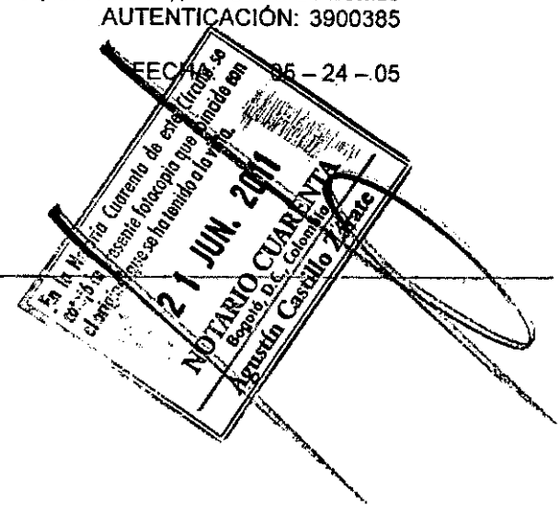
DELAWARE

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 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: 05 – 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.

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se hizo la 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

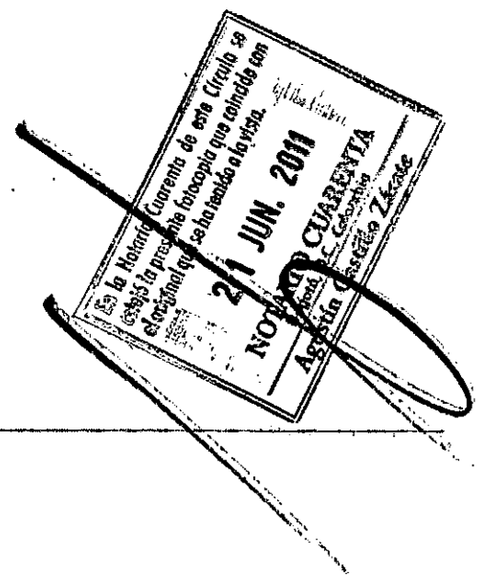
TERCERO: Que dicha enmienda se adoptó debidamente de acuerdo con lo previsto en la Sección 242 de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware.

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 15 de Mayo de 2000.

GENENTECH, INC.

Por: (Firma)
Nombre: Stephen G. Juelsgaard
Título: Vicepresidente, Consejo
y Secretaría 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 autenticó 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

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 7:39 O'CLOCK P.M.

2112549

050426506

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

AUTHENTICATION: 3900387

DATE: 05-[illegible]-05

Es fiel copia tomada de este Círculo de 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

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: _____
Name: Stephen G. Juelsgaard
Title: Executive Vice President, General Counsel and Secretary

#153087

Notaría Cuarenta de este Círculo se
La presente fotocopia que coincide con
el que se ha tenido a la vista.
21 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

TRÁDUCCION AL ESPAÑOL del Certificado de Enmienda de Genentech, Inc.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

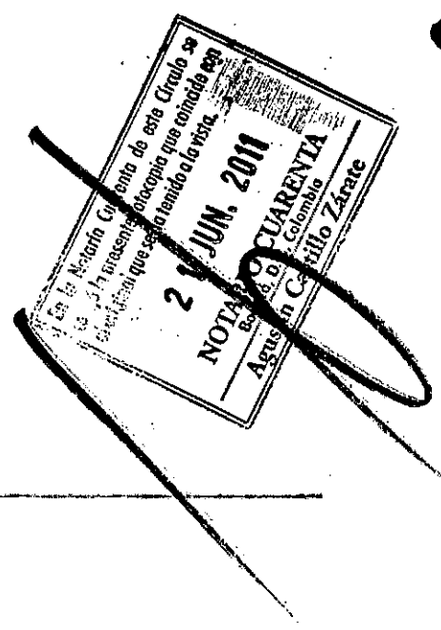
1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
3. actuando en capacidad de Secretaria de Estado de Delaware
4. lleva el sello/timbre de la Oficina del Secretario de Estado.

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. 0254033
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 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

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se compulsó la presente fotocopia que coincide con el 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.

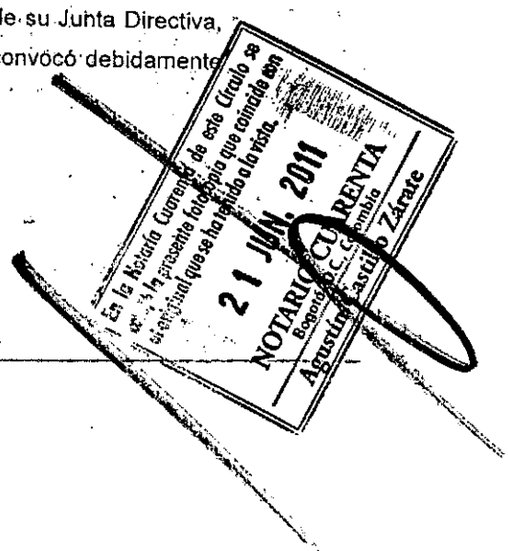
CERTIFICA POR LA PRESENTE:

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



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 Secretaría General.

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se autenticó la 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

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

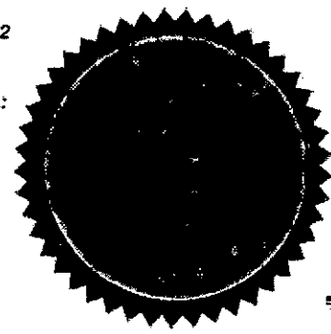
5. at Dover, Delaware

6. the twenty-fourth day of May, A.D. 2005

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0254032

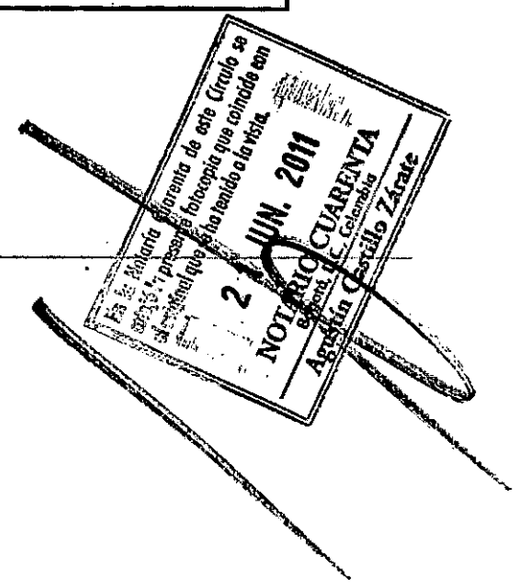
9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State



Delaware

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: [illegible]900386

DATE: 05-24-05

Notaría Cuarenta de este Círculo
La presente fotocopia que coincide con
el original que se ha tenido a la vista.
24 JUN. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

STATE OF DELAWARE
SECRETARY OF STATE
DIVISION OF CORPORATIONS
FILED 02:05 PM 05/10/2001
010226224 – 2112549

S ////STATE/OF/DELAWARE///// V
T ///SECRETARY/OF/STATE////// O
A DIVISION/OF/CORPORATIONS// I
M FILED/02/05/PM/05/10/2001/ D
P ///010226224//2112549//// 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.

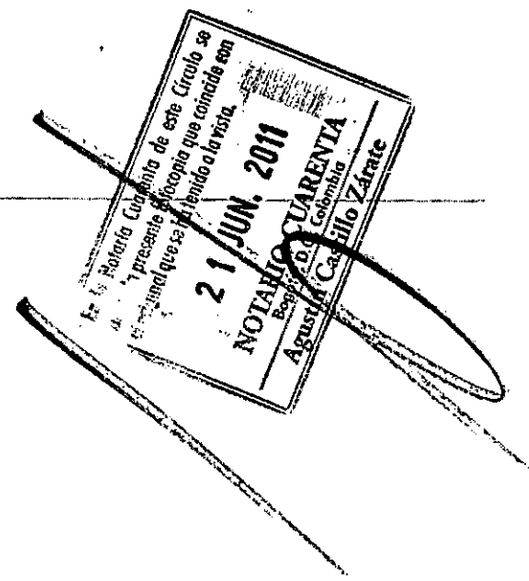
FOURTH: That the capital of said corporation shall not be reduced under or by reason of said amendment.

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

86747



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

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se dio fe de la 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

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: 3908365

FECHA: 05-21-05

Autorizo Cuarenta de esta Copia Fotostática que coincide fielmente con el original 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 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
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

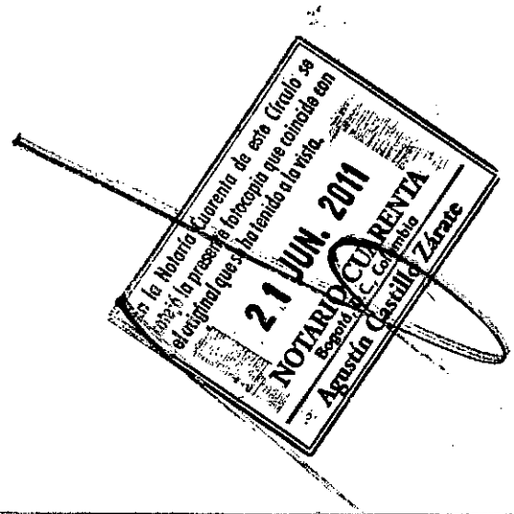
TERCERO: Que dicha enmienda se adoptó debidamente de acuerdo con lo previsto en la Sección 242 de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware.

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 Secretaría General.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-082793- -00000-0000
Fecha: 2011-07-01 16:39:09 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 295

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-082793- -00000-0000
Fecha: 2011-07-01 16:39:09 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 296

- ☐ Indicación que se solicita una pater
- ☐ Datos de identificación del solicitant
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas

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
ABBOTT LABORATORIES

REFERENCIA	Radicación No.	11 082793
	Solicitud internacional	PCT/US2009/068400
	Fecha inicio fase nacional	19/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	12095

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.

Notifíquese 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)

05 AGO. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.
adpa11