

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 462 715**

51 Int. Cl.:

A61K 31/535 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2009 E 09837907 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 2376085**

54 Título: **Compuestos y métodos de uso**

30 Prioridad:

19.12.2008 US 139479 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.05.2014

73 Titular/es:

**GENENTECH, INC. (33.3%)
One DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990, US;
THE WALTER AND ELIZA HALL INSTITUTE OF
MEDICAL RESEARCH (33.3%) y
ABBVIE INC. (33.3%)**

72 Inventor/es:

**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;
SLEEBES, BRAD EDMUND;
SMITH, BRIAN JOHN;
WATSON, KEITH GEOFFREY;
ELMORE, STEVEN W.;
PETROS, ANDREW M.;
SOUERS, ANDREW J. y
CZABOTAR, PETER**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 462 715 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos y métodos de uso

La apoptosis es reconocida actualmente como un proceso biológico esencial para la homeostasis tisular de todas las especies vivientes. En particular, se ha demostrado en los mamíferos que regula el desarrollo embrionario temprano.

5 A una edad más avanzada, la muerte celular es un mecanismo por defecto mediante el cual se eliminan células potencialmente peligrosas (por ejemplo células portadoras de defectos cancerosos). Se han descubierto diversas rutas apoptóticas, y una de las más importantes involucra a la familia de proteínas Bcl-2, que son reguladores clave de la ruta mitocondrial (también llamada "intrínseca") de apoptosis. Véase Danial, N.N. y Korsmeyer, S.J. *Cell* (2004) 116, 205-219. Los dominios de homología estructural BH1, BH2, BH3 y BH4 son característicos de esta familia de proteínas. La familia de proteínas Bcl-2 puede clasificarse además en tres subfamilias dependiendo de cuántos de los dominios de homología contenga cada proteína y de su actividad biológica (es decir, si tiene función pro-apoptótica o anti-apoptótica).

15 El primer subgrupo contiene proteínas que tienen los cuatro dominios de homología, es decir, BH1, BH2, BH3 y BH4. Su efecto general es anti-apoptótico, es decir, evitar que una célula inicie un proceso de muerte celular. Proteínas tales como, por ejemplo, Bcl-2, Bcl-w, Bcl-x_L, Mcl-1 y Bfl-1/A1 son miembros de este primer subgrupo. Las proteínas que pertenecen al segundo subgrupo contienen los tres dominios de homología BH1, BH2 y BH3, y tienen un efecto pro-apoptótico. Las dos proteínas representantes principales de este segundo subgrupo son Bax y Bak. Por último, el tercer subgrupo se compone de proteínas que contienen sólo el dominio BH3, y a los miembros de este subgrupo se les denomina normalmente "proteínas de 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 subfamilia de proteínas. Aún no es del todo conocido el mecanismo exacto mediante el cual las proteínas de la familia Bcl-2 regulan la muerte celular, y la comprensión de este mecanismo es un área activa de investigación en la comunidad científica. En una hipótesis de la regulación de la muerte celular por la familia de proteínas Bcl-2, las proteínas "sólo BH3" se clasifican además como proteínas "activadoras" (por ejemplo Bim y Bid) o "sensibilizadoras" (por ejemplo Bad, Bik, Noxa, Hrk, Bmf y Puma) dependiendo de su función regulatoria.

25 La clave para la homeostasis tisular es lograr un delicado equilibrio en las interacciones entre los tres subgrupos de proteínas de las células. Estudios recientes han tratado de dilucidar los mecanismos mediante los cuales interactúan subgrupos pro-apoptóticos y anti-apoptóticos de proteínas de la familia Bcl-2 para permitir que una célula experimente la muerte celular programada. Después de recibir en las células señales intra- o extracelulares, se produce la activación postraduccional o transcripcional de proteínas "sólo BH3". Las proteínas "sólo BH3" son las inductoras primarias de una cascada apoptótica que incluye, como uno de sus pasos, la activación de las proteínas pro-apoptóticas Bax y Bak de la membrana mitocondrial de las células. Tras la activación de Bax y/o Bak, que o bien ya están ancladas a la membrana mitocondrial o bien migran a esta membrana, Bax y/o Bak se oligomerizan, para dar como resultado la permeabilización de la membrana mitocondrial externa (MOMP), la liberación de citocromo C y la activación aguas debajo de caspasas efectoras, para producir finalmente 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 se acoplan directamente a proteínas pro-apoptóticas Bax y Bak para iniciar la MOMP, mientras que otras proteínas "sólo BH3" (por ejemplo Bad, Bik y Noxa) son "sensibilizadoras", e inducen indirectamente la oligomerización de Bax y Bak a través de la unión a proteínas anti-apoptóticas (por ejemplo Bcl-2, Bcl-x_L, Bcl-w, Mcl-1) y el desplazamiento y "liberación" de las proteínas "sólo BH3" "activadoras", que posteriormente se unen a proteínas pro-apoptóticas (por ejemplo Bax, Bak) y las activan para inducir la muerte celular. Otros investigadores sugieren que las proteínas anti-apoptóticas se acoplan y secuestran directamente a Bax y Bak, y todas las proteínas "sólo BH3" regulan esta interacción mediante la unión a proteínas anti-apoptóticas (por ejemplo Bcl-2, Bcl-x_L, Bcl-w, Mcl-1), lo que da como resultado la liberación de Bax y Bak. Véase Adams, J.M. y Cory, S., *Oncogene* (2007) 26, 1324-1337; Willis, S.N. *et al.*, *Science* (2007) 315, 856-859. Aunque las interacciones exactas a través de las cuales las proteínas anti- y pro-apoptóticas de la familia Bcl-2 regulan la apoptosis siguen siendo debatidas, existe considerable evidencia científica para demostrar que los compuestos que inhiben la unión de proteínas "sólo BH3" a proteínas anti-apoptóticas de la familia Bcl-2 promueven la apoptosis en células.

50 Se ha implicado a las vías apoptóticas erróneamente reguladas en la patología de muchas enfermedades importantes, tales como afecciones neurodegenerativas (apoptosis regulada al alza) tales como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer; y enfermedades proliferativas (apoptosis regulada a la baja) tales como, por ejemplo, cáncer, enfermedades autoinmunitarias y afecciones protrombóticas.

En un aspecto, la idea de que la apoptosis regulada a la baja (y más particularmente la familia Bcl-2 de proteínas) está implicada en la aparición de tumores cancerosos malignos se ha revelado como una nueva forma de atacar esta enfermedad que sigue siendo escurridiza. La investigación ha demostrado, por ejemplo, que las proteínas anti-apoptóticas Bcl-2 y Bcl-x_L están sobre-expresadas en muchos tipos de células cancerosas. Véase Zhang, J.Y., *Nature Reviews/Drug Discovery* (2002) 1, 101; Kirkin, V. *et al.*, *Biochimica et Biophysica Acta* (2004) 1644, 229-249; y Amundson, S.A. *et al.*, *Cancer Research* (2000) 60, 6101-6110. El efecto de esta desregulación es la supervivencia de células alteradas que de lo contrario hubieran experimentado apoptosis en condiciones normales. Se cree que la repetición de estos defectos asociados con la proliferación no regulada es el punto de partida de la evolución cancerosa. Además, las investigaciones han demostrado que proteínas "sólo BH3" pueden actuar como supresores

de tumores cuando se expresan en animales enfermos.

Estos resultados, y otros muchos, han hecho posible que surjan nuevas estrategias en el descubrimiento de fármacos dirigidos contra el cáncer: si una molécula pequeña capaz de imitar el efecto de proteínas "sólo BH3" pudiera entrar en la célula y vencer a la sobre-expresión anti-apoptótica, entonces podría ser posible restablecer el proceso apoptótico. Esta estrategia puede presentar la ventaja de aliviar el problema de la resistencia a fármacos, que es habitualmente una consecuencia de la desregulación apoptótica (supervivencia anormal).

Los investigadores han demostrado también que las plaquetas contienen asimismo la maquinaria apoptótica necesaria (por ejemplo Bax, Bak, Bcl-x_L, Bcl-2, citocromo c, caspasa-9, caspasa-3 y APAF-1) para llevar a cabo la muerte celular programada a través de la vía apoptótica intrínseca. Aunque la producción de plaquetas circulantes es un proceso fisiológico normal, diversas enfermedades son originadas o exacerbadas por el exceso de plaquetas o su activación indeseada. Esto sugiere que agentes terapéuticos capaces de inhibir proteínas anti-apoptóticas en plaquetas y disminuir en mamíferos el número de plaquetas podría ser útiles para tratar afecciones pro-trombóticas y enfermedades que se caracterizan por un exceso de plaquetas o por su activación indeseada.

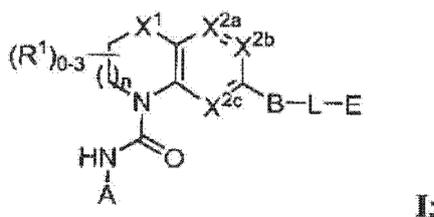
Abbott Laboratories Inc. ha desarrollado una clase de miméticos de molécula pequeña de proteínas "sólo BH3", es decir, ABT-737 y ABT-263, que se unen fuertemente a un subconjunto de proteínas anti-apoptóticas Bcl-2 que incluyen Bcl-2, Bcl-w y Bcl-x_L, pero sólo débilmente a Mcl-1 y A1, y presentan citotoxicidad basada en mecanismo. Estos compuestos han sido ensayados en estudios en animales y han demostrado actividad citotóxica en algunos modelos de xenoinjerto como agentes únicos, así como intensificación de los efectos de diversos agentes quimioterapéuticos en otros modelos de xenoinjerto cuando se han utilizado en combinación. Véase Tse, C. *et al.*, *Cancer Res.* (2008) 68, 3421-3428, y van Delft, M.F. *et al.*, *Cancer Cell* (2006) 10, 389-399. Estos estudios *in vivo* sugieren la utilidad potencial de inhibidores de proteínas anti-apoptóticas de la familia Bcl-2 para el tratamiento de enfermedades que implican una vía apoptótica erróneamente regulada.

Los niveles naturales de expresión de miembros de la familia de proteínas anti-apoptóticas Bcl-2 varían en diferentes tipos celulares. Por ejemplo, en plaquetas jóvenes la proteína Bcl-x_L está sumamente expresada y desempeña un importante papel en la regulación de la muerte celular (tiempo de vida) de las plaquetas. Además, en ciertos tipos de células cancerosas, la supervivencia de la célula cancerosa se atribuye a regulación errónea de la vía apoptótica originada por la sobre-expresión de uno o más miembros de la familia de proteínas anti-apoptóticas Bcl-2. En vista del importante papel de la familia de proteínas Bcl-2 en la regulación de la apoptosis tanto en células cancerosas como en células normales (es decir, no cancerosas) y la reconocida variabilidad entre tipos celulares de la expresión de proteínas de la familia Bcl-2, resulta ventajoso disponer de un inhibidor de molécula pequeña que se dirija de forma selectiva y se una preferentemente a un tipo o subconjunto de proteína o proteínas anti-apoptóticas Bcl-2, por ejemplo a un miembro de la familia anti-apoptótica Bcl-2 que se sobre-exprese en un determinado tipo de cáncer. Un compuesto selectivo semejante podría también conferir ciertas ventajas en el ámbito clínico, al proporcionar, por ejemplo, flexibilidad para seleccionar un régimen de dosificación, un efecto tóxico reducido en células normales situadas en la diana, entre otros (por ejemplo, se ha observado linfopenia en ratones deficientes en Bcl-2). Véase Nakayama, K. *et al.*, *PNAS* (1994) 91, 3700-3704.

El documento WO 2007/026920 se refiere a derivados de amida de los que se afirma que actúan como inhibidores de ROCK. El documento WO 2008/018426 se refiere a derivados de pirimidina que son descritos como inhibidores de PI3K.

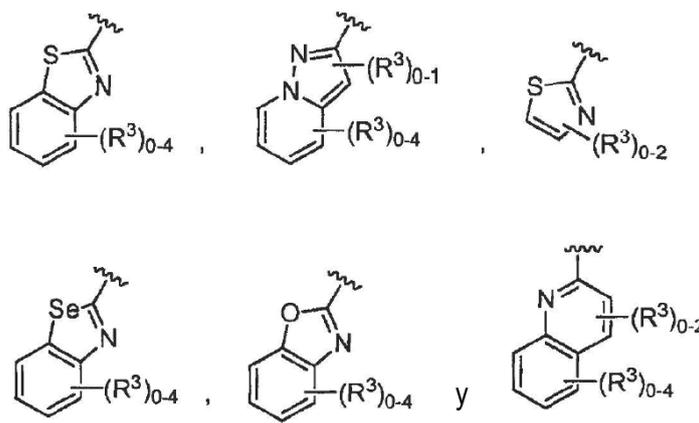
En vista de lo anterior, existe la necesidad en la técnica de agentes terapéuticos de molécula pequeña que puedan inhibir selectivamente la actividad de un tipo o un subconjunto de proteínas anti-apoptóticas Bcl-2, por ejemplo una proteína anti-apoptótica Bcl-x_L. La presente invención satisface al menos esta necesidad.

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

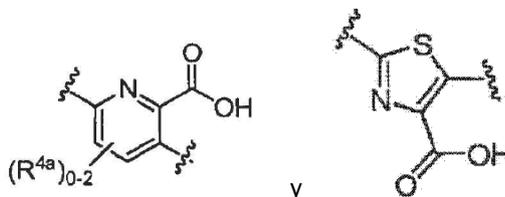


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es, de manera independiente, un miembro seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y halógeno. En la Fórmula I, el subíndice n es un número entero de 0 a 2 en donde, cuando n es 0, entonces X¹ es -CH₂-, -C(H)(R^a)- ó -C(R^a)₂-. X¹ es un miembro seleccionado del grupo consistente en -CH₂-, -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-, en donde R^a está seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y halógeno. X^{2a}, X^{2b} y X^{2c} están seleccionados cada uno, de manera independiente, del grupo

consistente en C(H), C(R²) y N, en donde al menos uno de X^{2a} y X^{2b} es C(H) ó C(R²); y en donde R² está seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente 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 -NO₂. En cuanto al sustituyente R², R^b y R^c están seleccionados cada uno, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄ y haloalquilo C₁₋₄, o bien, opcionalmente, R^b y R^c, junto con el átomo al cual está unido cada uno, están combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillo; y R^d está seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆. En la Fórmula I A es un miembro seleccionado del grupo consistente en:



en donde R³ está seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en -NR^eR^f, -OR^e, -CN, -NO₂, halógeno, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^g, -NR^eS(O)R^g, -S(O)₂R^g, S(O)R^g y -R^g. En cuanto al grupo R³, cada vez que están presentes R^e y R^f, están seleccionados cada uno, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y -(CH₂)₁₋₄-fenilo, o bien R^e y R^f o bien R^e y R^g, junto con el átomo al cual está unido cada uno, están opcionalmente combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillo; y R^g está seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄ y haloalquilo C₁₋₄. B es un miembro seleccionado del grupo consistente en:



en donde R^{4a}, si está presente, está seleccionado de halógeno y alquilo C₁₋₄. En la Fórmula I, L está ausente o bien es un miembro seleccionado del grupo consistente en arilen C₆₋₁₀-heteroalquilenilo C₁₋₆, heteroarilen C₅₋₉-heteroalquilenilo C₁₋₆, heteroalquilenilo C₁₋₆, alquilenilo C₁₋₆, haloalquilenilo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆, alquinileno C₂₋₆, -NH-, -S- y -O-, en donde las porciones de alquilenilo, alquenileno, alquinileno o heteroalquilenilo del grupo L están sustituidas con de 0 a 4 sustituyentes R^{5a} seleccionados del grupo consistente en halógeno, -R^m y =O, y las porciones aromáticas del grupo L están sustituidas con de 0 a 4 sustituyentes R^{5b} seleccionados del grupo consistente en halógeno, -ORⁿ, -NRⁿR^o, -Rⁿ, -NO₂ y CN; en donde R^m está seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆. Opcionalmente, cualesquiera dos sustituyentes 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 bien un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillo; y en donde, cada vez que están presentes Rⁿ y R^o, están seleccionados del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆, y en donde opcionalmente Rⁿ y R^o, junto con los átomos a los cuales está unido cada uno, están combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillo. En la Fórmula I, E es hidrógeno o halógeno; o bien como alternativa E está seleccionado del grupo consistente en fenilo, heteroarilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇, y opcionalmente están condensados a E 1 ó 2 anillos seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, un anillo bencénico y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros, en donde E y cada anillo opcionalmente condensado con E están sustituidos, de manera independiente, con de 0 a 5 sustituyentes R⁶ seleccionados del grupo consistente 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,

$-R^s$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $=\text{O}$, $-\text{CN}$, $-\text{Z}^1\text{-NR}^p\text{R}^q$, $-\text{Z}^1\text{-SR}^p$, $-\text{Z}^1\text{-OR}^p$, $-\text{Z}^1\text{-C(O)OR}^p$, $-\text{Z}^1\text{-C(O)NR}^p\text{R}^q$, $-\text{Z}^1\text{-C(O)R}^p$, $-\text{Z}^1\text{-NR}^p\text{C(O)R}^q$,
 $-\text{Z}^1\text{-OC(O)R}^r$, $-\text{Z}^1\text{-NR}^p\text{C(O)NR}^p\text{R}^q$, $-\text{Z}^1\text{-OC(O)NR}^p\text{R}^q$, $-\text{Z}^1\text{-NR}^p\text{C(O)OR}^r$, $-\text{Z}^1\text{-C(=NOR}^p)\text{NR}^p\text{R}^q$,
 $-\text{Z}^1\text{-NR}^p\text{C(=N-CN)NR}^p\text{R}^q$, $-\text{Z}^1\text{-NR}^p\text{S(O)}_2\text{NR}^p\text{R}^q$, $-\text{Z}^1\text{-S(O)}_2\text{R}^r$, $-\text{Z}^1\text{-S(O)}_2\text{NR}^p\text{R}^q$, $-\text{Z}^1\text{-NO}_2$, $-\text{Z}^1\text{-N}_3$, $-\text{Z}^1\text{-R}^s$ y $-\text{Z}^1\text{-CN}$. En la
 5 Fórmula I, Z^1 está seleccionado del grupo consistente en alquileo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
 heteroalquileo C_{1-6} , cicloalquileo C_{3-7} y heterocicloalquileo C_{3-7} ; R^p y R^q están seleccionados cada uno, de manera
 independiente, de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} ,
 heterocicloalquilo C_{3-7} , fenilo y $-(\text{CH}_2)_{1-4}$ -fenilo; R^r está seleccionado del grupo consistente en alquilo C_{1-6} ,
 haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} , fenilo y $-(\text{CH}_2)_{1-4}$ -fenilo.
 Opcionalmente, dentro de cada sustituyente R^6 , R^p y R^q o bien R^p y R^r , junto con el átomo al cual está unido cada
 10 uno, están opcionalmente combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende
 opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillo. R^s está seleccionado del
 grupo consistente en fenilo, heteroarilo C_{5-6} , heterocicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} , y están opcionalmente
 condensados a R^s 1 ó 2 anillos seleccionados cada uno, de manera independiente, del grupo consistente en un
 15 anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo bencénico y un anillo
 heteroaromático de 5 a 6 miembros, y R^s y cada anillo opcionalmente condensado con R^s están sustituidos, de
 manera independiente, con de 0 a 5 sustituyentes R^7 seleccionados del grupo consistente en halógeno, $-\text{NR}^t\text{R}^u$, $-\text{SR}^t$,
 $-\text{OR}^t$, $-\text{C(O)OR}^t$, $-\text{C(O)NR}^t\text{R}^u$, $-\text{C(O)R}^t$, $-\text{NR}^t\text{C(O)R}^v$, $-\text{OC(O)R}^v$, $-\text{NR}^t\text{C(O)NR}^t\text{R}^u$, $-\text{OC(O)NR}^t\text{R}^r$, $-\text{NR}^t\text{C(O)OR}^v$,
 $-\text{C(=NOR}^t)\text{NR}^t\text{R}^u$, $-\text{NR}^t\text{C(=N-CN)NR}^t\text{R}^u$, $-\text{NR}^t\text{S(O)}_2\text{NR}^t\text{R}^u$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^v$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^t\text{R}^u$, $-\text{R}^v$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $=\text{O}$, $-\text{CN}$, $-\text{Z}^2\text{-NR}^t\text{R}^u$,
 $-\text{Z}^2\text{-SR}^t$, $-\text{Z}^2\text{-OR}^t$, $-\text{Z}^2\text{-C(O)OR}^t$, $-\text{Z}^2\text{-C(O)NR}^t\text{R}^u$, $-\text{Z}^2\text{-C(O)R}^v$, $-\text{Z}^2\text{-NR}^t\text{C(O)R}^u$, $-\text{Z}^2\text{-OC(O)R}^v$,
 $-\text{Z}^2\text{-NR}^t\text{C(O)NR}^t\text{R}^u$, $-\text{Z}^2\text{-OC(O)NR}^t\text{R}^u$, $-\text{Z}^2\text{-NR}^t\text{C(O)OR}^v$, $-\text{Z}^2\text{-C(=NOR}^t)\text{NR}^t\text{R}^u$, $-\text{Z}^2\text{-NR}^t\text{C(=N-CN)NR}^t\text{R}^u$,
 $-\text{Z}^2\text{-NR}^t\text{S(O)}_2\text{NR}^t\text{R}^u$, $-\text{Z}^2\text{-S(O)}_2\text{R}^v$, $-\text{Z}^2\text{-S(O)}_2\text{NR}^t\text{R}^u$, $-\text{Z}^2\text{-NO}_2$, $-\text{Z}^2\text{-N}_3$ y $-\text{Z}^2\text{-CN}$. Z^2 está seleccionado del grupo
 20 consistente en alquileo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquileo C_{1-6} , R^t y R^u están seleccionados
 cada uno, de manera independiente, de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-(\text{CH}_2)_{1-4}$ -
 fenilo, cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{3-7} ; R^v está seleccionado de alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-6} ,
 25 alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} y $-(\text{CH}_2)_{1-4}$ -fenilo. Dentro de cada sustituyente R^7 , R^t y R^u , o
 bien R^t y R^v , junto con el átomo al cual está unido cada uno, están opcionalmente combinados para formar un anillo
 heterocíclico de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de
 30 Fórmula I así como compuestos de Fórmula I para uso en métodos de tratamiento de enfermedades y afecciones
 (por ejemplo cáncer, trombocitemia, etc.) caracterizadas por la expresión o la sobre-expresión de proteínas
 anti-apoptóticas Bcl-2, por ejemplo de proteínas anti-apoptóticas Bcl-xL.

La Figura 1 muestra ciertas subfórmulas de compuestos de la invención, es decir, las subfórmulas I-a, I-b, I-c, I-d,
 I-e, I-f, I-g, I-h, I-k, I-m, I-n, I-o y I-p.

La Figura 2A, Figura 2B, Figura 2C, Figura 2D, Figura 2E y Figura 2F muestran ciertas realizaciones de grupos E
 35 para compuestos de Fórmula I.

I. Definiciones

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "alquilo", tal cual o como parte de otro sustituyente, significa,
 salvo que se indique otra cosa, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene el número de
 40 átomos de carbono que se indica (es decir, C_{1-6} significa de uno a ocho carbonos). Los ejemplos de grupos alquilo
 incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo,
n-octilo, y similares. El término "alquenilo" se refiere a un radical alquilo insaturado que tiene uno o varios enlaces
 dobles, y se entiende que incluye variantes monohalogenadas y polihalogenadas. De manera similar, el término
 "alquinilo" se refiere a un radical alquilo insaturado que tiene uno o varios enlaces triples, y se entiende que incluye
 45 variantes monohalogenadas y polihalogenadas. Los ejemplos de tales grupos alquilo insaturados incluyen vinilo,
 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo,
 3-butinilo, y los homólogos superiores e isómeros. Los términos "cicloalquilo", "carbocíclico" y "carbociclo" se utilizan
 indistintamente y, cuando se utilizan tal cual o como parte de otro sustituyente, se refieren a anillos hidrocarbonados
 que tienen el número de átomos de anillo que se indica (por ejemplo, cicloalquilo C_{3-6}) y que están totalmente
 50 saturados o no tienen más de un enlace doble entre vértices de anillo. Tal como se usa en la presente memoria, se
 entiende que los términos "cicloalquilo", "carbocíclico" o "carbociclo" se refieren también a anillos hidrocarbonados
 bicíclicos, policíclicos y espirocíclicos tales como, por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptano, pinano, biciclo[2.2.2]octano,
 adamantano, norborneno, alcano C_{5-12} espirocíclico, etc. Un anillo "de cicloalquilo", "carbocíclico" o "de carbociclo"
 puede estar unido al resto de una molécula a través de un átomo de carbono del anillo o bien, si se ha indicado así,
 como alternativa un anillo "de cicloalquilo", "carbocíclico" o "de carbociclo" puede estar condensado con el resto de
 55 una molécula. Ejemplos no limitantes de un anillo "de cicloalquilo", "carbocíclico" o "de carbociclo" que está
 condensado con, por ejemplo, un anillo bencénico incluyen 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, 2,3-dihidro-1H-indeno,
 (Z)-6,9-dihidro-5H-benzo[7]anuleno, y similares.

El término "heteroalquilo", tal cual o en combinación con otro término, significa, salvo que se indique otra cosa, un
 60 radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, estable, que tiene el número de átomos de carbono que se
 indica y de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo consistente en O, N, Si y S, y en donde los átomos de
 nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente

cuaternizado. El heteroátomo o heteroátomos O, N y S pueden estar ubicados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo Si puede estar ubicado en cualquier posición del grupo heteroalquilo, inclusive la posición en la cual el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos de "heteroalquilo" incluyen $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{S(O)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3$ y $-\text{Si(CH}_3\text{)}_3$. También, en "heteroalquilo" hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, en $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{-O-Si(CH}_3\text{)}_3$.

Los términos "heterocicloalquilo", "heterocíclico" y "heterociclo" se utilizan indistintamente y, cuando se utilizan tal cual o como parte de otro sustituyente, se refieren a un grupo cicloalquilo que contiene de uno a cinco heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Los expertos en la materia entenderán, con respecto a "heterocicloalquilo", "heterocíclico" y "heterociclo" que tienen indicado un número de átomos de carbono (por ejemplo "heterocicloalquilo C₃₋₇"), que al menos uno, y posiblemente hasta cinco, de los carbonos indicados están reemplazados por un heteroátomo. Por ejemplo, "heterocicloalquilo C₃" incluye, entre otras posibilidades, oxirano, que tiene dos átomos de carbono más un átomo de oxígeno como miembros de anillo. Salvo que se indique otra cosa, un anillo "de heterocicloalquilo", "heterocíclico" y "de heterociclo" puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, espirocíclico o policíclico. Ejemplos no limitantes de grupos "heterocicloalquilo", "heterocíclico" y "heterociclo" incluyen pirrolidina, piperidina, imidazolidina, pirazolidina, butirolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, pirimidin-2,4(1H,3H)-diona, pirimidin-4-ona, pirimidin-2-ona, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S,S-óxido, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, quinuclidina, tropano y similares. Un grupo "heterocicloalquilo", "heterocíclico" o "heterociclo" puede estar unido al resto de la molécula a través de un carbono de anillo, un heteroátomo o, como alternativa, si se ha indicado así, un grupo "heterocicloalquilo", "heterocíclico" o "heterociclo" puede estar condensado con el resto de una molécula. Ejemplos no limitantes de un "heterocicloalquilo", "heterocíclico" o "heterociclo" que está condensado con, por ejemplo, un anillo bencénico incluyen isocromano, 2,3-dihidrobenzofurano, (Z)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepina, y similares. Salvo que se indique otra cosa, los anillos "de heterocicloalquilo", "heterocíclicos" y "de heterociclo" incluyen variantes monohalogenadas y polihalogenadas de los mismos.

El término "alquileo", tal cual o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de un alcano o haloalcano, tal como ilustran, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CF}_2\text{CF}_2-$. Típicamente, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, siendo preferidos en la presente invención los grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono. "Alquilenileno" y "alquinileno" se refieren a las formas insaturadas de "alquileo" que tienen enlaces dobles o triples, respectivamente, con inclusión de variantes monohalogenadas y polihalogenadas.

El término "heteroalquileo", tal cual o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, tal como ilustran, por ejemplo, $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$, $-\text{O-CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-O-}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2-$, $-\text{O-CH}_2\text{-CH=CH-}$, $-\text{CH}_2\text{-CH=C(H)CH}_2\text{-O-CH}_2-$, $-\text{O-CH}_2\text{-CH}\equiv\text{CH-}$, $-\text{S-CH}_2\text{-CH}\equiv\text{CH-}$, $-\text{CF}_2\text{-O-}$. Para grupos heteroalquileo, un heteroátomo puede ocupar también uno o ambos extremos de la cadena (por ejemplo alquilenoxi, alquilendioxi, alquilenamino, alquilendiamino y similares). Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "heteroalquileo" se refiere también a variantes monohalogenadas y polihalogenadas.

Los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tioalcoxi) se utilizan en su sentido convencional, y se refieren a aquellos grupos alquilo unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, un grupo amino o un átomo de azufre, respectivamente. Además, para grupos dialquilamino, las porciones alquílicas pueden ser iguales o diferentes, y también pueden estar combinadas para formar un anillo de 3-7 miembros con el átomo de nitrógeno al que está unida cada una. En consecuencia, se entiende que un grupo representado como NR^1R^2 incluye piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, azetidino y similares.

Los términos "halo" o "halógeno", tal cual o como parte de otro sustituyente, significan, salvo que se indique otra cosa, un átomo de flúor, de cloro, de bromo o de yodo. Además, se entiende que los términos tales como "haloalquilo" incluyen monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, se entiende que el término "haloalquilo C₁₋₄" incluye trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

El término "arilo" significa, salvo que se indique otra cosa, un grupo hidrocarbonado poliinsaturado, aromático, que puede consistir en un único anillo o en múltiples anillos (hasta tres anillos) que están condensados. El término "heteroarilo" se refiere a grupos (o anillos) de arilo que contienen de uno a cinco heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo o 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, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, purinilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizino, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirroliilo, tiazolilo, furilo, tienilo y similares. Se pueden seleccionar sustituyentes opcionales para cada uno de los sistemas anulares de arilo heteroarilo antes citados de, sin limitación, el grupo de sustituyentes aceptables que se describirán

más adelante.

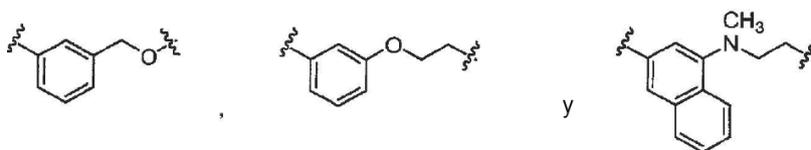
5 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "arileno" se refiere genéricamente a cualquier arilo que es un radical divalente. Como ejemplo más específico, "fenileno" se refiere a un radical de anillo de fenilo divalente. Los términos "1,2-arileno", "1,3-arileno" ó "1,4-arileno" se refieren a isómeros geométricos de un arileno particular en donde dos grupos unidos a un arilo tal como se representado en una fórmula, están situados respectivamente en una relación geométrica orto, meta o para en torno al arilo.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "heteroarileno" se refiere genéricamente a cualquier heteroarilo que sea un radical divalente. Como ejemplo más específico, "piridileno" se refiere a un radical de anillo de piridilo divalente.

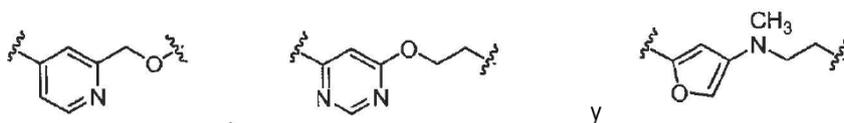
10 Los expertos en la materia entenderán, con respecto a los términos "heteroarilo" y "heteroarileno" que tienen el número de átomos de carbono que se indica (por ejemplo, "heteroarilo C₅₋₆" o "heteroarileno C₅₋₉") que al menos uno y, cuando sea posible, hasta cinco de los átomos de carbono designados están reemplazados por un heteroátomo. Un heteroarilo C₅, por ejemplo, puede ser pirrolilo, o bien, como otro ejemplo, puede ser tiazolilo, entre otras posibilidades.

15 Tal como se usa en la presente memoria, el término combinado "arileno-heteroalquileno" se refiere genéricamente a un radical divalente compuesto de grupo arilo y grupo heteroalquilo que están unidos covalentemente entre sí, y en donde el grupo arilo y el grupo alquilo comprenden cada uno un centro radical adicional al cual puede estar unido otro grupo.

Los ejemplos de arileno-heteroalquileno incluyen, pero sin limitación:



20 De manera similar, el término "heteroarileno-heteroalquileno" se refiere a un radical divalente compuesto de un grupo heteroarilo y un grupo heteroalquilo que están unidos covalentemente entre sí, y en donde el grupo heteroarilo y el grupo heteroalquilo comprenden cada uno un centro radical adicional al cual está unido otro grupo. Los ejemplos de heteroarileno-heteroalquileno incluyen, pero sin limitación,



25 En algunas realizaciones, los términos precedentes (por ejemplo, "alquilo", "arilo" y "heteroarilo") incluirán tanto formas sustituidas como formas no sustituidas del radical indicado. Los sustituyentes preferidos para cada tipo de radical se exponen a continuación.

30 Los sustituyentes para los radicales alquilo (que incluyen aquellos grupos que a menudo son denominados alquileno, alquenilo, alquínilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo) pueden ser una diversidad de grupos, entre ellos, pero sin limitación, halógeno, -OR', -NR'R'', -SR', -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)NR'R'', -NR''C(O)₂R', -NHC(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NHC(NH₂)=NR', -NR''C(NR'R'')=N-CN, -NR''C(NR'R'')=NOR', -NHC(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R', -NR''S(O)₂NR'R'', -CN, =O, =S, =N-OH y -NO₂ en un número que oscila de cero a (2m' + 1), donde m' es el número total de átomos de carbono de tal radical. R', R'' y R''' se refieren cada uno, de manera independiente, a grupos que incluyen, por ejemplo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, arilo sustituido con 1-3 halógenos, grupos alquilo C₁₋₆ sin sustituir, alcoxi C₁₋₆ o tioalcoxi C₁₋₆, o bien grupos aril-alquilo C₁₋₆ sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, heteroarilo sustituido, 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 o 7. Por ejemplo, se entiende que NR'R'' incluye 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. Otros sustituyentes para los radicales alquilo, con inclusión de heteroalquilo y alquileno, incluyen, por ejemplo, =O, =NR', =N-OR', =N-CN, =NH, en donde R' incluye sustituyentes como se ha descrito anteriormente.

45 De manera similar, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y generalmente están seleccionados del grupo que incluye, pero sin limitación, halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)₂R', NR'C(O)NR'R'', -NHC(NH₂)=NH, -NR''C(NH₂)=NH, -NHC(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -N₃, perfluoro-alcoxi C₁₋₄ y

perfluoro-alquilo C₁₋₄, en un número que oscila de cero al número total de valencias abiertas del sistema de anillo aromático; y donde R', R'' y R''' pueden estar seleccionados, de manera independiente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo y heteroarilo sin sustituir, (arilo sin sustituir)-alquilo C₁₋₄, y ariloxi-alquilo C₁₋₄ sin sustituir. Otros sustituyentes adecuados incluyen cada uno de los sustituyentes arilo anteriores unidos a un átomo del anillo por un amarre de alqueno de 1-4 átomos de carbono.

Tal como se utiliza en la presente invención, una línea ondulada, "~~~~" que intersecta un enlace sencillo, doble o triple en cualquier estructura química descrita en la presente memoria representa la unión puntual del enlace sencillo, doble o triple al resto de la molécula.

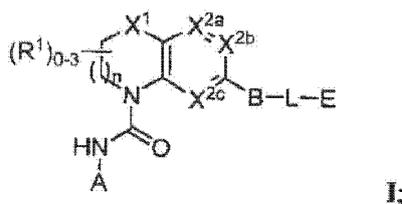
Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "un compuesto de la invención" se refiere a un compuesto de Fórmula I o cualquier realización específica de la misma; o a cualquier estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I o una realización de la misma.

Para describir el número de veces que un sustituyente (por ejemplo, R¹⁰) se puede conectar a una estructura química mostrada en esta solicitud, el sustituyente (por ejemplo, R¹⁰) está escrito entre paréntesis y el número de veces que está presente se anota como un intervalo en el subíndice. Por ejemplo, "(R¹⁰)₀₋₄" significa que el grupo R¹⁰ puede faltar o bien puede estar presente hasta cuatro veces.

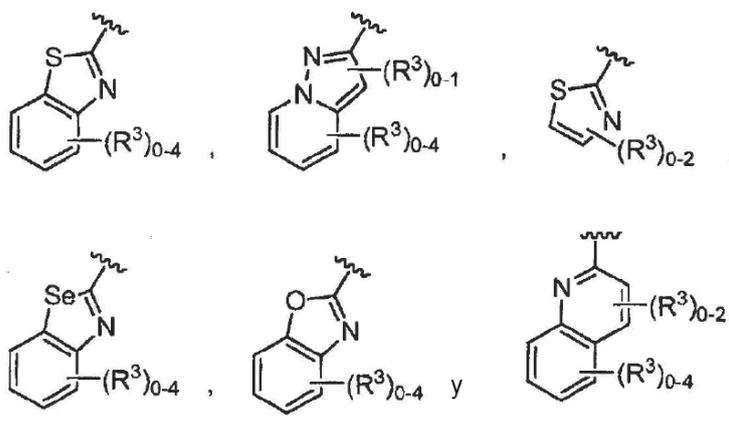
Tal como se emplea en la presente memoria, se entiende que el término "heteroátomo" incluye oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

II. Compuestos

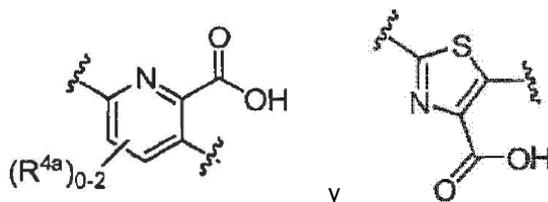
En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es, de manera independiente un miembro seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y halógeno. En la Fórmula I, el subíndice n es un número entero de 0 a 2 en donde, cuando n es 0, entonces X¹ es -CH₂-, -C(H)(R^a)- ó -C(R^a)₂. X¹ es un miembro seleccionado del grupo consistente en -CH₂-, -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-, en donde R^a está seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y halógeno. X^{2a}, X^{2b} y X^{2c} están seleccionados cada uno, de manera independiente, del grupo consistente en C(H), C(R²) y N, en donde al menos uno de X^{2a} y X^{2b} es C(H) ó C(R²); y en donde R² está seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente 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 -NO₂. En cuanto al sustituyente R², R^b y R^c están seleccionados cada uno, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄ y haloalquilo C₁₋₄, o bien opcionalmente R^b y R^c, junto con el átomo al cual está unido cada uno, están combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillo; y R^d está seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆. En la Fórmula I, A es un miembro seleccionado del grupo consistente en:



en donde R³ está seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en -NR^eR^f, -OR^e, -CN, -NO₂, halógeno, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^g, -NR^eS(O)R^g, -S(O)₂R^g, S(O)R^g y -R^g. En cuanto al grupo R³, cada vez que están presentes R^e y R^f, están seleccionados cada uno, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y -(CH₂)₁₋₄-fenilo, o bien R^e y R^f o bien R^e y R^g, junto con el átomo al cual está unido cada uno, están opcionalmente combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillo; y R^g está seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄ y haloalquilo C₁₋₄. B es un miembro seleccionado del grupo consistente en:

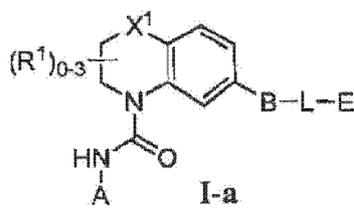


10 en donde R^{4a}, si está presente, está seleccionado de halógeno y alquilo C₁₋₄. En la Fórmula I, L está ausente o bien es un miembro seleccionado del grupo consistente en arilen C₆₋₁₀-heteroalquilenos C₁₋₆, heteroarilen C₅₋₉-heteroalquilenos C₁₋₆, heteroalquilenos C₁₋₆, alquilenos C₁₋₆, haloalquilenos C₁₋₆, alquenilenos C₂₋₆, alquinilenos C₂₋₆, -NH-, -S- y -O-, en donde las porciones de alquilenos, alquenilenos, alquinilenos o heteroalquilenos del grupo L están sustituidas con de 0 a 4 sustituyentes R^{5a} seleccionados del grupo consistente en halógeno, -R^m y =O, y las porciones aromáticas del grupo L están sustituidas con de 0 a 4 sustituyentes R^{5b} seleccionados del grupo consistente en halógeno, -ORⁿ, -NRⁿR^o, -Rⁿ, -NO₂ y CN; en donde R^m está seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆. Opcionalmente, cualesquiera dos sustituyentes 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 bien un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillo; y en donde, cada vez que está presente Rⁿ y R^o, están seleccionados del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆, y en donde opcionalmente Rⁿ y R^o, junto con los átomos a los cuales está unido cada uno, están combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillo. En la Fórmula I, E es hidrógeno o halógeno; o bien como alternativa E está seleccionado del grupo consistente en fenilo, heteroarilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇, y opcionalmente están condensados a E 1 ó 2 anillos seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, un anillo bencénico y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros, en donde E y cada anillo opcionalmente condensado con E están sustituidos, de manera independiente, con de 0 a 5 sustituyentes R⁶ seleccionados del grupo consistente 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^f, -NR^pC(O)NR^pR^q, -OC(O)NR^pR^q, -NR^pC(O)OR^f, -C(=NOR^p)NR^pR^q, -NR^pC(=N-CN)NR^pR^q, -NR^pS(O)₂NR^pR^q, -S(O)₂R^f, -S(O)₂NR^pR^q, -R^f, -R^s, -NO₂, -N₃, =O, -CN, -Z¹-NR^pR^q, -Z¹-SR^p, -Z¹-OR^p, -Z¹-C(O)OR^p, -Z¹-C(O)NR^pR^q, -Z¹-C(O)R^p, -Z¹-NR^pC(O)R^q, -Z¹-OC(O)R^f, -Z¹-NR^pC(O)NR^pR^q, -Z¹-OC(O)NR^pR^q, -Z¹-NR^pC(O)OR^f, -Z¹-C(=NOR^p)NR^pR^q, -Z¹-NR^pC(=N-CN)NR^pR^q, -Z¹-NR^pS(O)₂NR^pR^q, -Z¹-S(O)₂R^f, -Z¹-S(O)₂NR^pR^q, -Z¹-NO₂, -Z¹-N₃, -Z¹-R^s y -Z¹-CN. En la Fórmula I, Z¹ está seleccionado del grupo consistente en alquilenos C₁₋₆, alquenilenos C₂₋₆, alquinilenos C₂₋₆, heteroalquilenos C₁₋₆, cicloalquilenos C₃₋₇ y heterocicloalquilenos C₃₋₇; R^p y R^q están seleccionados cada uno, de manera independiente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-fenilo; R^f está seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-fenilo. Opcionalmente, dentro de cada sustituyente R⁶, R^p y R^q o bien R^p y R^f, junto con el átomo al cual está unido cada uno, están opcionalmente combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillo. R^s está seleccionado del grupo consistente en fenilo, heteroarilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, y están opcionalmente condensados a R^s 1 ó 2 anillos seleccionados cada uno, de manera independiente, del grupo consistente en un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo bencénico y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros, y R^s y cada anillo opcionalmente condensado con R^s están sustituidos, de manera independiente, con de 0 a 5 sustituyentes R⁷ seleccionados del grupo consistente en halógeno, -NR^tR^u, -SR^t, -OR^t, -C(O)OR^f, -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^v, -NR^tC(O)OR^v, -C(=NOR^t)NR^tR^u, -NR^tC(=N-CN)NR^tR^u, -NR^tS(O)₂NR^tR^u, -S(O)₂R^v, -S(O)₂NR^tR^u, -R^v, -NO₂, -N₃, =O, -CN, -Z²-NR^tR^u, -Z²-SR^t, -Z²-OR^t, -Z²-C(O)OR^f, -Z²-C(O)NR^tR^u, -Z²-C(O)R^t, -Z²-NR^tC(O)R^u, -Z²-OC(O)R^v, -Z²-NR^tC(O)NR^tR^u, -Z²-OC(O)NR^tR^u, -Z²-NR^tC(O)OR^v, -Z²-C(=NOR^t)NR^tR^u, -Z²-NR^tC(=N-CN)NR^tR^u, -Z²-NR^tS(O)₂NR^tR^u, -Z²-S(O)₂R^v, -Z²-S(O)₂NR^tR^u, -Z²-NO₂, -Z²-N₃ y -Z²-CN. Z² está seleccionado del grupo consistente en alquilenos C₁₋₆, alquenilenos C₂₋₆, alquinilenos C₂₋₆, heteroalquilenos C₁₋₆, R^t y R^u están seleccionados cada uno, de manera independiente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -(CH₂)₁₋₄-fenilo, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₃₋₇; R^v está seleccionado de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇ y -(CH₂)₁₋₄-fenilo. Dentro de cada sustituyente R⁷, R^t y R^u o bien

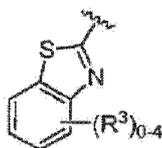
R^t y R^v, junto con el átomo al cual está unido cada uno, están opcionalmente combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillo.

En una primera realización, el compuesto de Fórmula I tiene una fórmula seleccionada del grupo consistente 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 expone en la Figura 1.

En una segunda realización, y dentro de algunos aspectos de la primera realización, el compuesto Fórmula I tiene la Fórmula I-a,



en donde R¹ está ausente, X¹ está seleccionado del grupo consistente en -CH₂-, -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

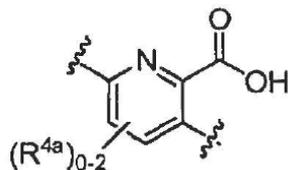


En una tercera realización, dentro de algunos aspectos de la segunda realización de compuestos de la invención, en donde X¹ es -CH₂- y -O-.

En una quinta realización, y dentro de algunos aspectos de la cuarta realización de compuestos de la invención, X¹ es -CH₂- ó -O-.

En una octava realización, para compuestos de Fórmula I o la primera, segunda o cuarta realización de la misma, L está ausente o bien es un grupo, opcionalmente sustituido, seleccionado del grupo consistente en arileno C₆₋₁₀-heteroalquileno C₁₋₆, heteroarileno C₅₋₉-heteroalquileno C₁₋₆, heteroalquileno C₁₋₆, heteroalquenileno C₂₋₆, alquilenilo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆, alquinileno C₂₋₆, y -O-. E es un anillo seleccionado del grupo consistente en fenilo, heteroarilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇, y en donde opcionalmente está condensado con E un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo bencénico o un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros, y en donde E y dicho anillo opcionalmente condensado con E están sustituidos con de 0 a 5 sustituyentes R⁶ seleccionados del grupo consistente 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, -NO₂, -N₃, -CN, -Z¹-NR^pR^q, -Z¹-SR^p, -Z¹-OR^p, -Z¹-OC(O)NR^pR^q, -Z¹-NR^pC(O)OR^r, -Z¹-S(O)₂R^r, -Z¹-R^s y -Z¹-S(O)₂NR^pR^q. Z¹ está seleccionado del grupo consistente en alquilenilo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆, alquinileno C₂₋₆ y heteroalquilenilo C₁₋₆. R^p y R^q están cada uno seleccionados, de manera independiente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-fenilo. R^r está seleccionado de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇ y -(CH₂)₁₋₄-fenilo. Opcionalmente, dentro de cada sustituyente R⁶, R^p y R^q o bien R^p y R^r, junto con el átomo al cual está unido cada uno, están combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillo. R^s es fenilo, un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros o bien un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, en donde está opcionalmente condensado con R^s un anillo bencénico, un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros. R^s y dicho anillo opcionalmente condensado con R^s están sustituidos con de 0 a 3 sustituyentes R⁷ seleccionados del grupo consistente en halógeno, -NR^tR^u, -SR^t, -OR^t, -OC(O)NR^tR^u, -NR^tC(O)OR^v, -R^v, -Z²-NR^tR^u, -Z²-OC(O)NR^tR^u, -Z²-NR^tC(O)OR^v y -CN. Z² está seleccionado del grupo consistente en alquilenilo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆, alquinileno C₂₋₆ y heteroalquilenilo C₁₋₆, en donde R^t y R^u están seleccionados cada uno, de manera independiente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₃₋₇. R^v está seleccionado de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇ y -(CH₂)₁₋₄-fenilo. Dentro de cada sustituyente R⁷, R^t y R^u o bien R^t y R^v, junto con el átomo al cual está unido cada uno, están opcionalmente combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillo.

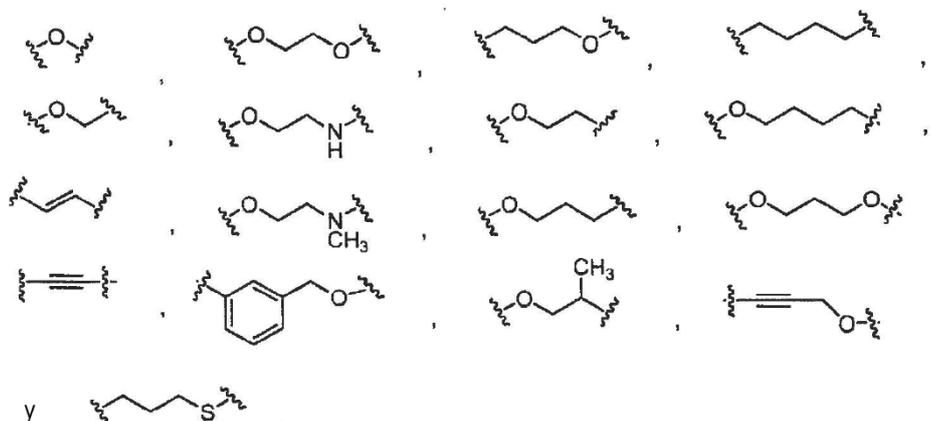
En una novena realización, B es



- 5 L está ausente y E está seleccionado del grupo consistente en fenilo y piridilo, y en donde opcionalmente está condensado con E un anillo seleccionado del grupo consistente en un anillo de pirimidin-4-ona, un anillo de pirimidin-2-ona, un anillo bencénico, un anillo de piridina, un anillo de pirrol, un anillo de imidazol, un anillo de furano y un anillo de tiofeno, en donde E y el anillo opcionalmente condensado con E están cada uno opcionalmente sustituidos de manera independiente.

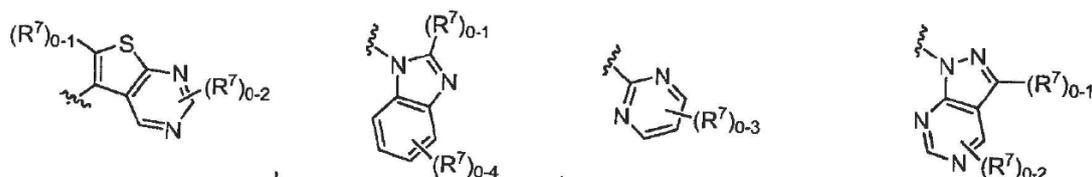
En una décima realización, para compuestos de Fórmula I o la primera, segunda, cuarta u octava realización de la misma, L es alquileo C₁₋₄ o heteroalquileo C₁₋₄.

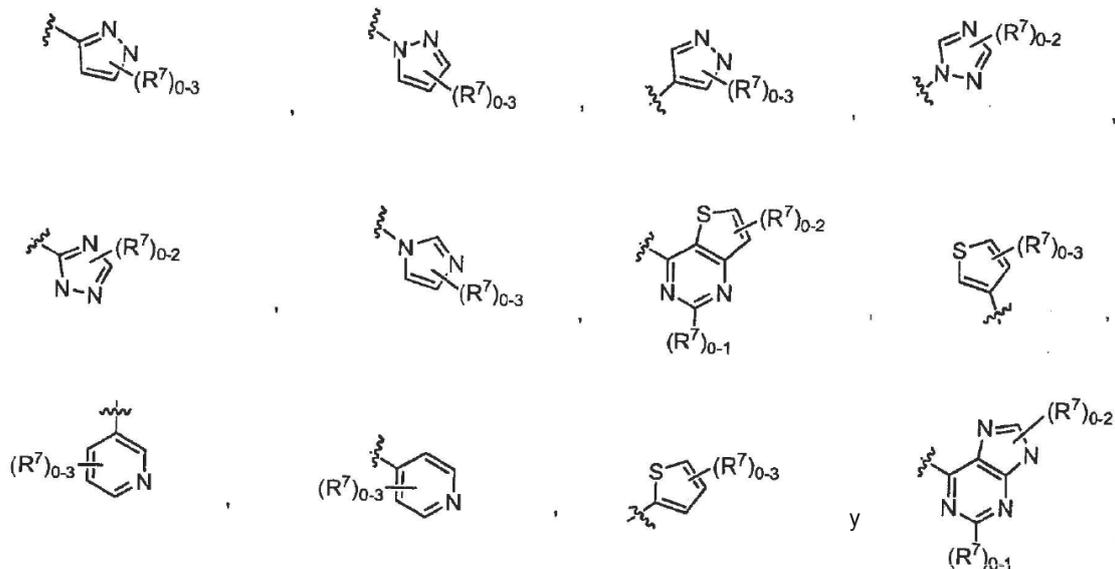
- 10 En una undécima realización, para compuestos de Fórmula I o la primera, segunda, cuarta u octava realización de la misma, L está seleccionado del grupo consistente en:



- 15 En una duodécima realización, dentro de algunos aspectos de la décima o undécima realizaciones de compuestos de la invención, L está presente y E está seleccionado del grupo consistente en fenilo, piridilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, pirrolidinilo, pirrolidonilo y ciclobutilo. Opcionalmente, está condensado con E un anillo de piridina, un anillo bencénico, un anillo de pirimidin-4-ona, un anillo de pirimidin-2-ona o un anillo de dioxolano, y en donde E y dicho anillo opcionalmente condensado con E están sustituidos con de 0 a 5 sustituyentes R⁶ seleccionados del grupo consistente en fluoro, cloro, -NR^pR^q, -SR^p, -S(O)₂R^f, -OR^p, -NR^pC(O)OR^f, -R^f, -Z¹-NR^pR^q, -Z¹-NR^pC(O)OR^f y -R^s. R^p y R^q están seleccionados cada uno, de manera independiente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆, alquinileno C₂₋₆ y heteroalquileo C₁₋₆. R^f está seleccionado de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇ y -(CH₂)₁₋₄-fenilo. Opcionalmente, dentro de cada sustituyente R⁶, R^p y R^q o bien R^p y R^f, están combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillo.
- 20

- 25 En una decimotercera realización, para compuestos de Fórmula I o la primera, segunda, cuarta u octava realización de la misma, E es fenilo y está sustituido en *meta* o en *para* con un grupo R^s, opcionalmente sustituido, de un fórmula seleccionada del grupo consistente en:





En una decimocuarta realización, para compuestos de Fórmula I o la primera, segunda, cuarta u octava realización de la misma, E está seleccionado del grupo expuesto en la Figura 2-A y la Figura 2-B.

5 En una decimoquinta realización, para compuestos de Fórmula I o la primera, segunda, cuarta u octava realización de la misma, E está seleccionado del grupo expuesto en la Figura 2-C, la Figura 2-D, la Figura 2-E y la Figura 2-F.

En una decimosexta realización, para compuestos de Fórmula I o la primera, segunda o cuarta realización de la misma, L está ausente y E es hidrógeno o halógeno.

10 En una decimoséptima realización, para compuestos de Fórmula I o la primera, segunda o cuarta realización de la misma, L está seleccionado del grupo consistente en heteroalquileno C₁₋₆, alquileno C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆ y alquinileno C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido de manera independiente; y E es hidrógeno.

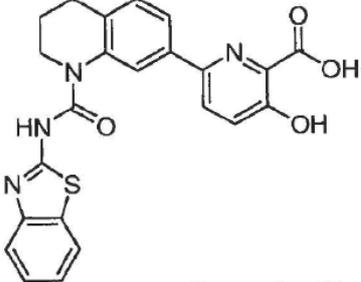
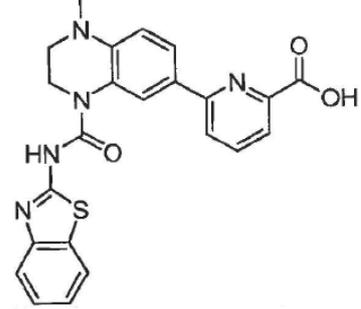
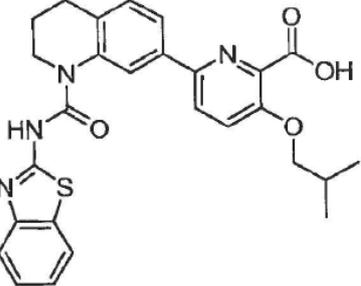
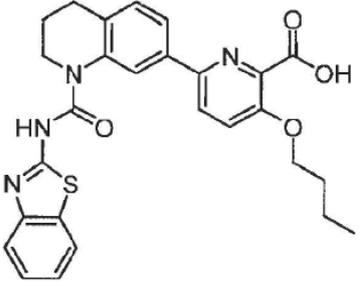
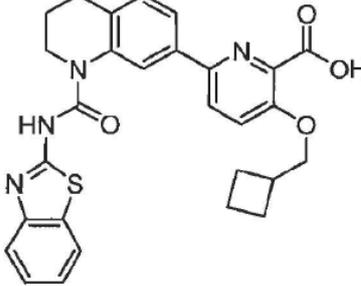
En una decimoctava realización, dentro de algunos aspectos de la decimoséptima realización de compuestos de la invención, L es un heteroalquileno C₁₋₄ opcionalmente sustituido.

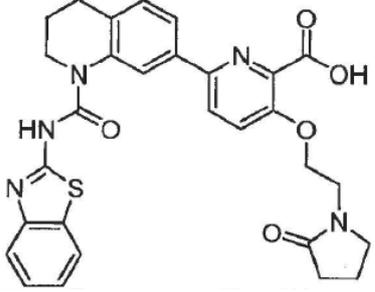
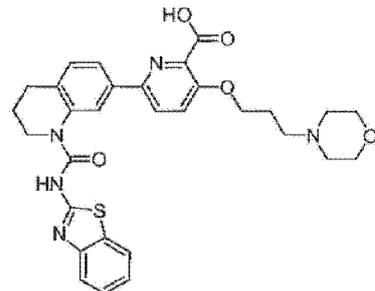
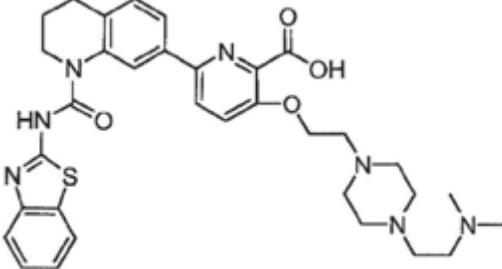
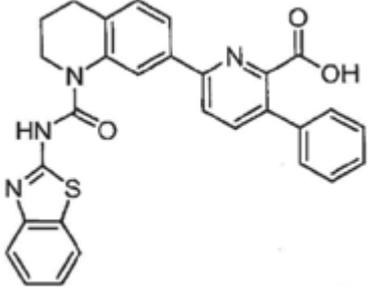
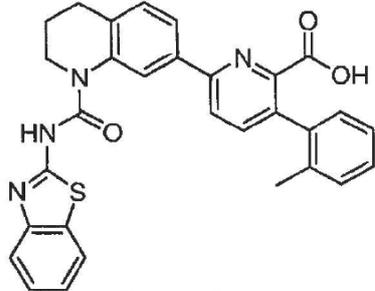
En una decimonovena realización, los compuestos de Fórmula I están seleccionados del grupo expuesto en la Tabla 1.

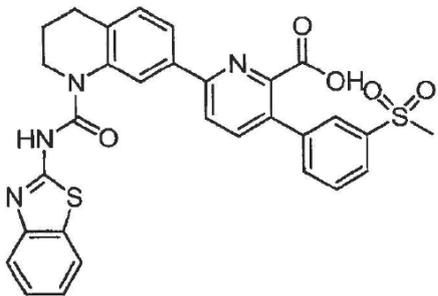
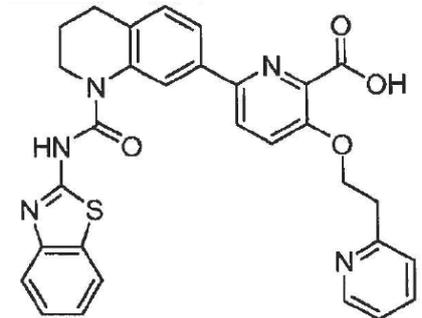
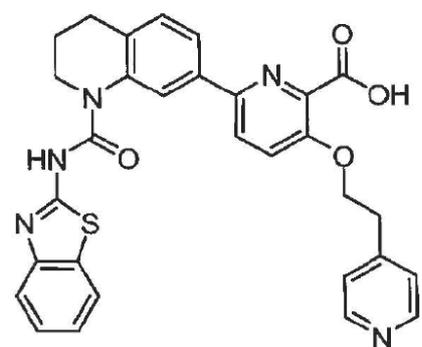
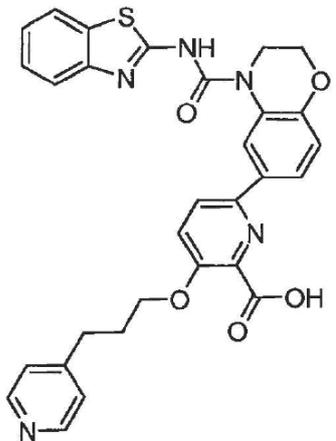
15

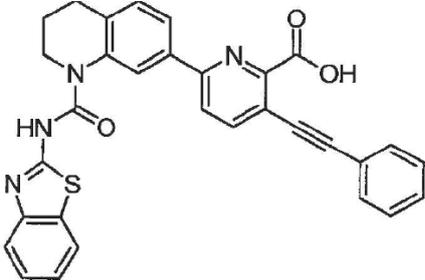
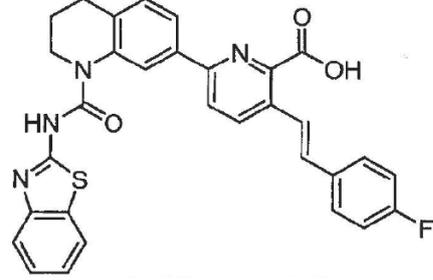
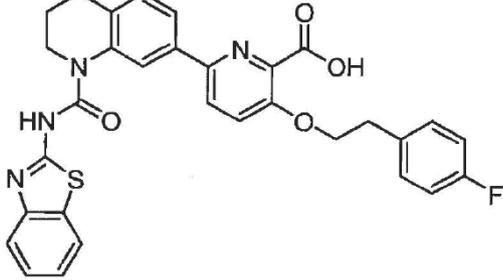
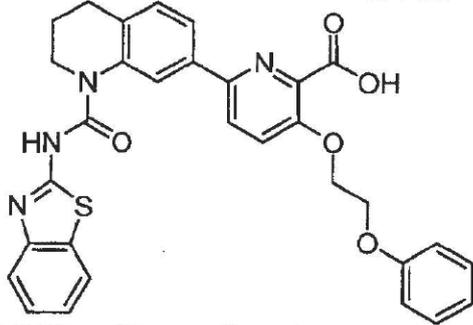
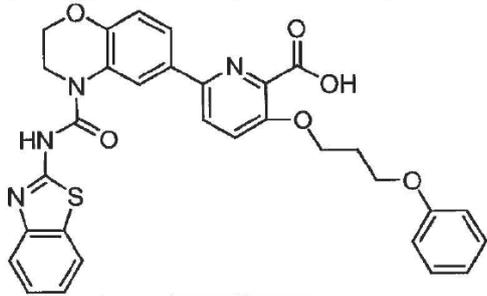
Tabla 1

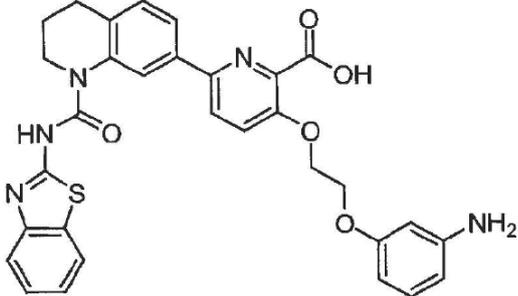
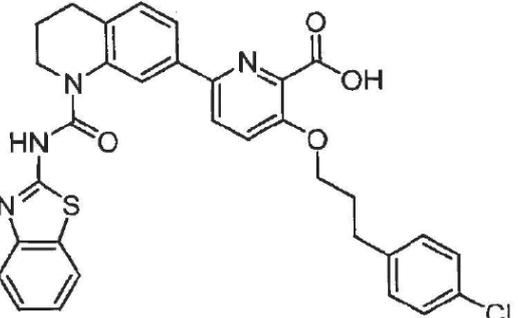
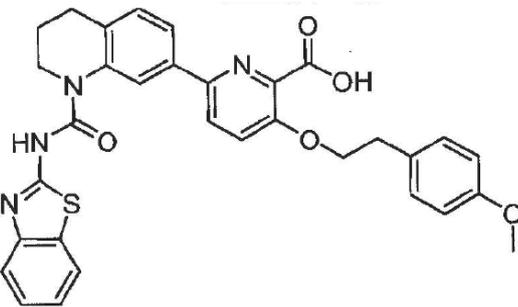
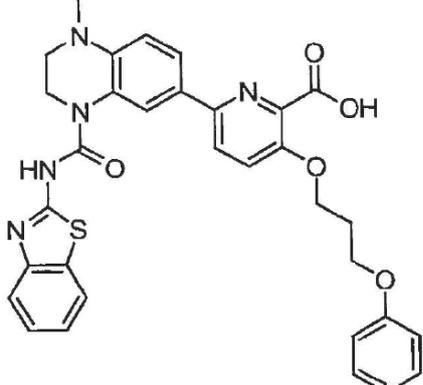
Nº	Estructura	Nombre
1		ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoi)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxílico

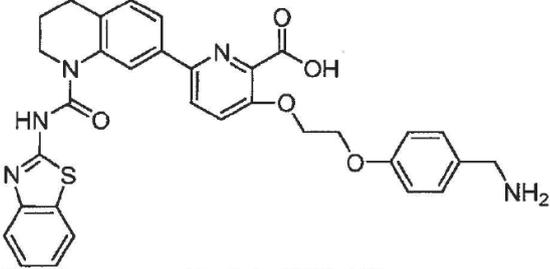
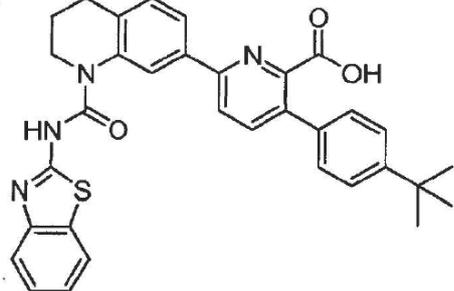
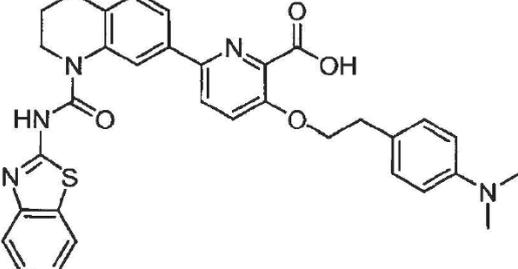
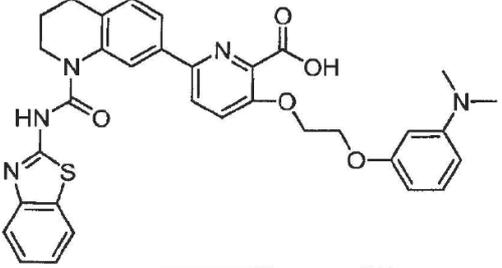
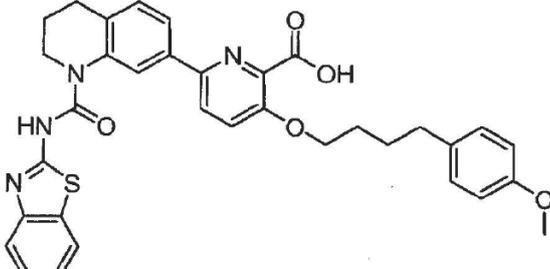
Nº	Estructura	Nombre
2		ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-hidroxipicolínico
3		ácido 6-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-il)picolínico
4		ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-isobutoxipicolínico
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

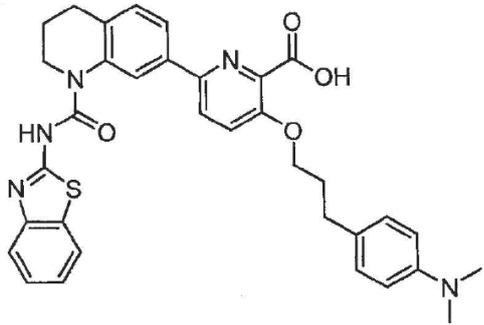
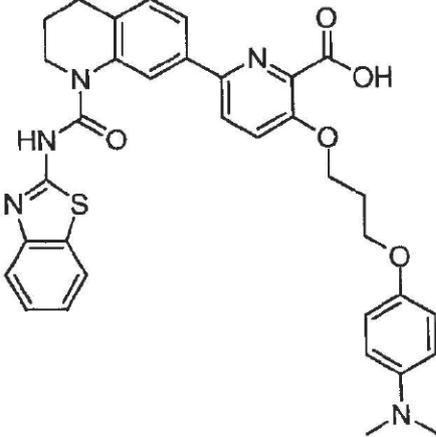
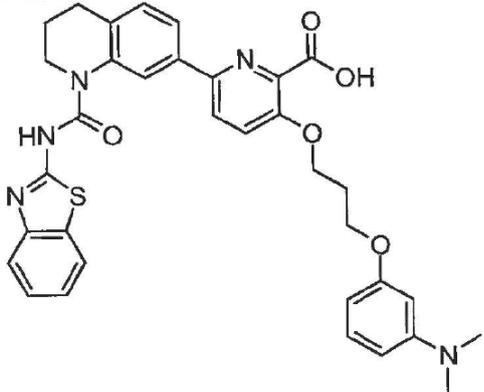
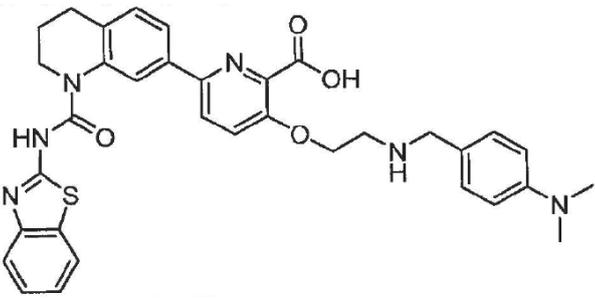
Nº	Estructura	Nombre
7		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(2-(oxopirrolidin-1-il)etoxi)picolínico</p>
8		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(3-(3-morfolino-propoxi)picolínico</p>
9		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(4-(2-dimetil-amino)etil)-piperazin-1-il)etoxi)picolínico</p>
10		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-fenilpicolínico</p>
11		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-o-tolilpicolínico</p>

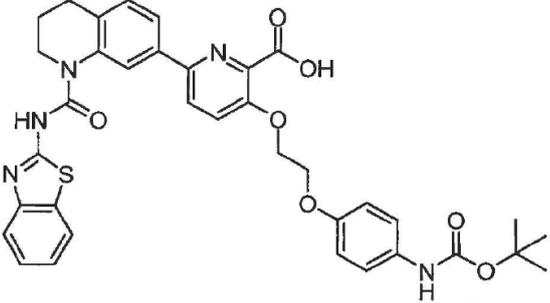
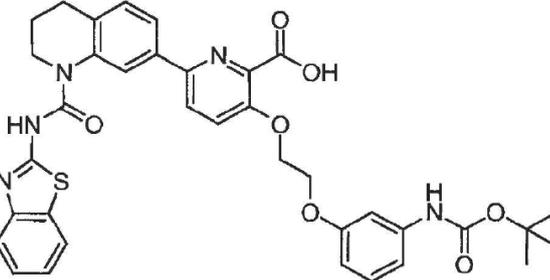
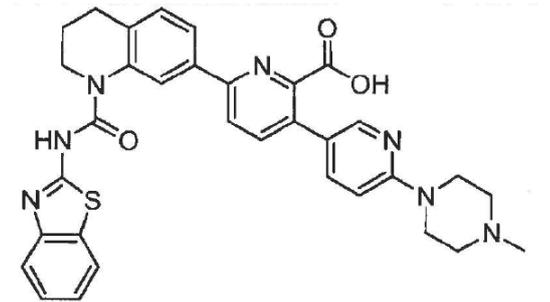
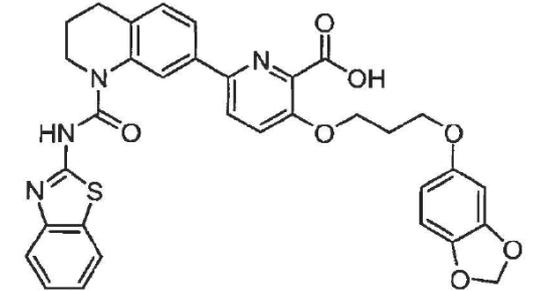
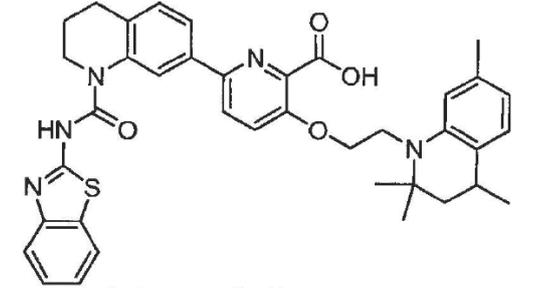
Nº	Estructura	Nombre
12		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamóil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(3-(metilsulfonil)fenil)picolínico</p>
13		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamóil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(piridin-2-il)etoxi)picolínico</p>
14		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamóil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(piridin-4-il)etoxi)picolínico</p>
15		<p>ácido 6-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamóil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-3-(3-(piridin-4-il)propoxi)picolínico</p>

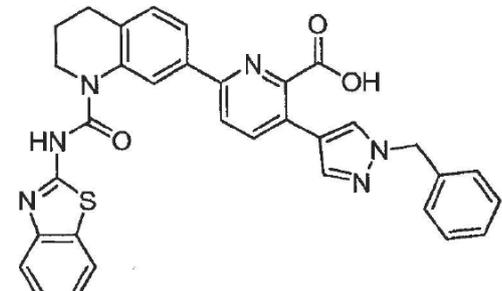
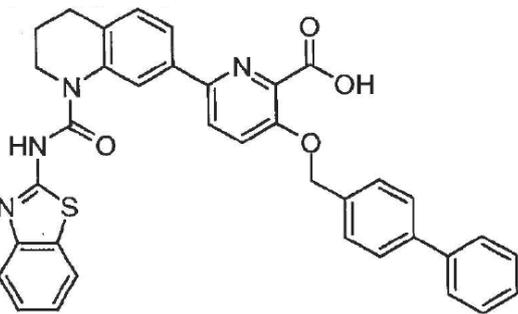
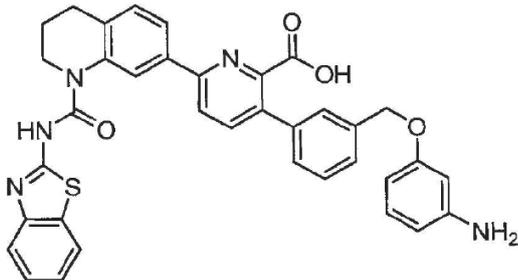
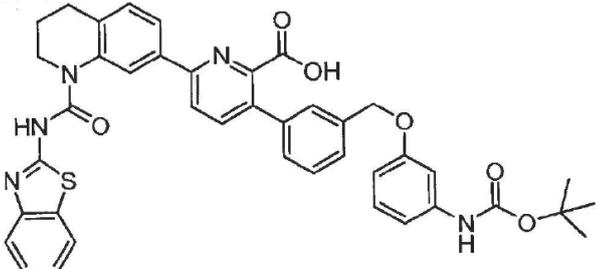
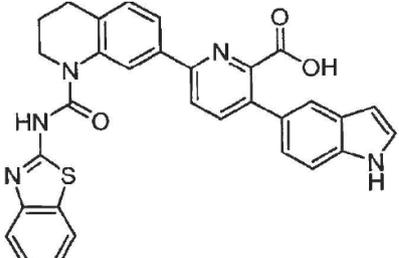
Nº	Estructura	Nombre
16		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(feniletinil)picolínico</p>
17		<p>ácido (E)-6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(4-fluoroestiril)picolínico</p>
18		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(4-fluorofenetoxi)picolínico</p>
19		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-fenoxietoxi)picolínico</p>
20		<p>ácido 6-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-3-(3-fenoxipropoxi)picolínico</p>

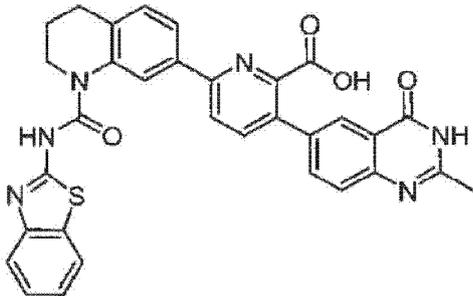
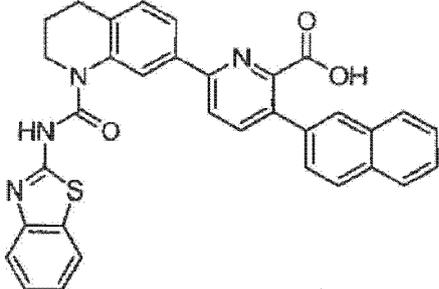
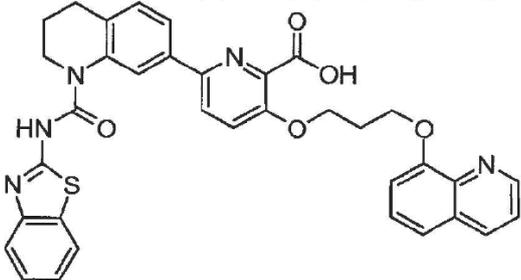
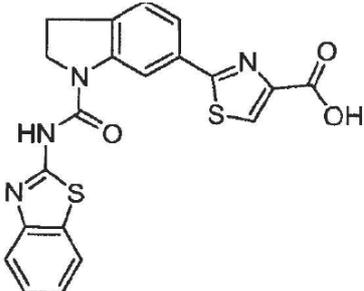
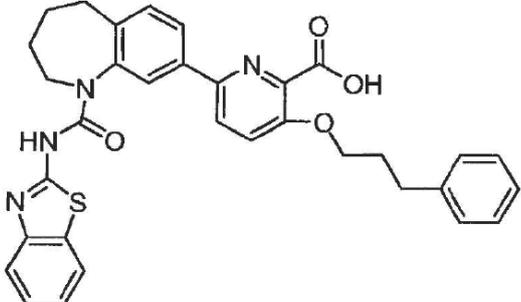
Nº	Estructura	Nombre
21		<p>ácido 3-(2-(3-aminofenoxy)etoxi)-6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolínico</p>
22		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(3-(4-clorofenil)propoxi)picolínico</p>
23		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(4-metoxifenetoxi)picolínico</p>
24		<p>ácido 6-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-il)-3-(3-fenoxipropoxi)picolínico</p>

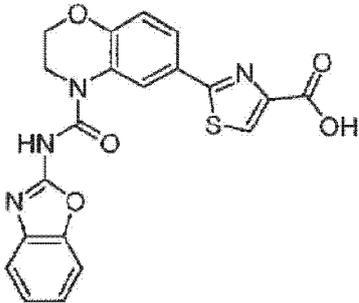
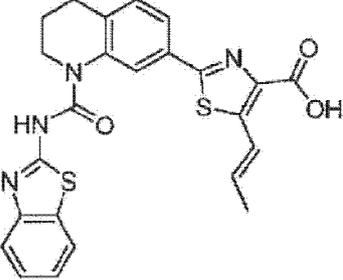
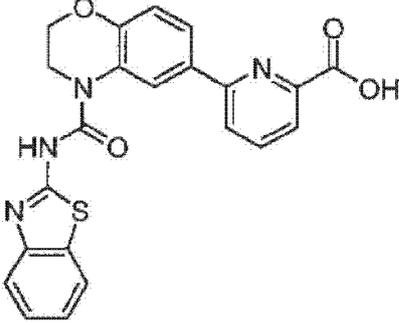
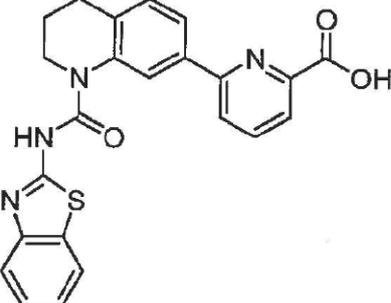
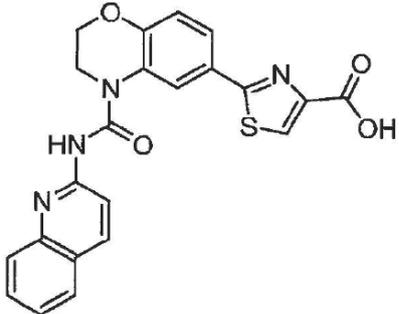
Nº	Estructura	Nombre
25		<p>ácido 3-(2-(4-(aminometil)fenoxi)etoxi)-6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolínico</p>
26		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(4-terc.-butilfenil)picolínico</p>
27		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etoxi)picolínico</p>
28		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etoxi)picolínico</p>
29		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(4-(4-metoxifenil)butoxi)picolínico</p>

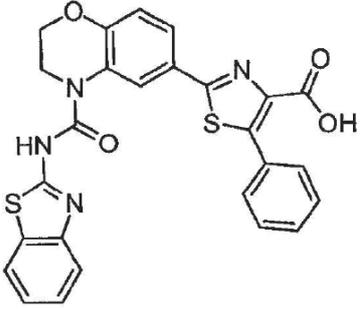
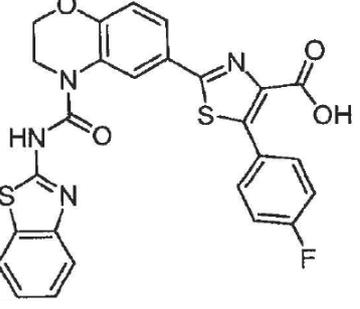
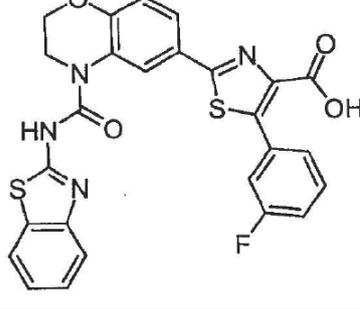
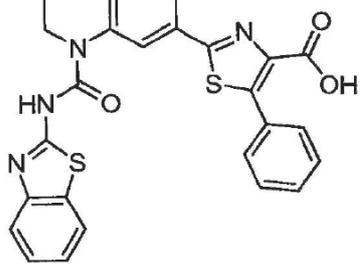
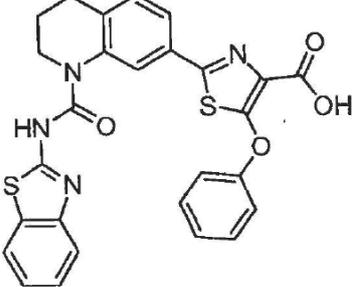
N°	Estructura	Nombre
30		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(3-(4-(dimetilamino)fenil)propoxi)-picolínico</p>
31		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(3-(4-(dimetilamino)fenoxi)propoxi)-picolínico</p>
32		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(3-(3-(dimetilamino)fenoxi)propoxi)-picolínico</p>
33		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(4-(dimetilamino)benzilamino)-etoxi)picolínico</p>

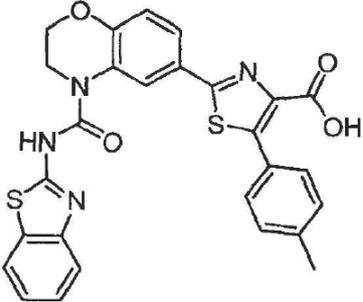
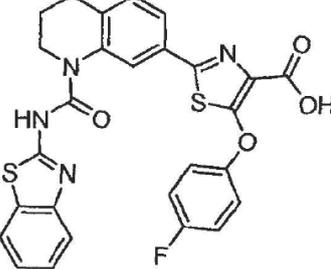
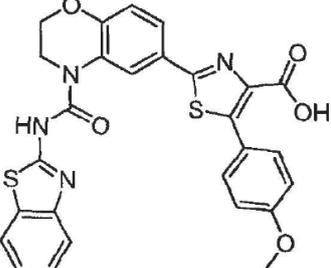
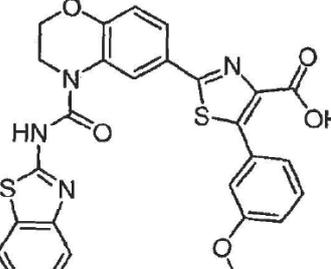
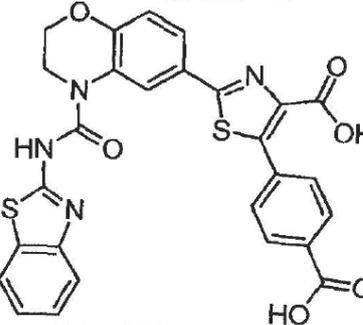
Nº	Estructura	Nombre
34		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(4-(terc.-butoxicarbonilamino)-fenoxi)etoxi)picolínico</p>
35		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(3-(terc.-butoxicarbonilamino)-fenoxi)etoxi)picolínico</p>
36		<p>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</p>
37		<p>ácido 3-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)propoxi)-6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-picolínico</p>
38		<p>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</p>

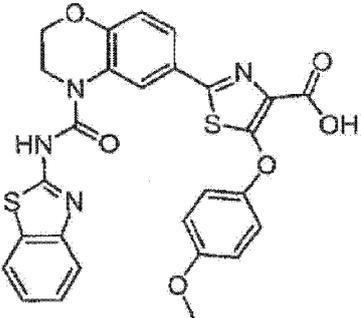
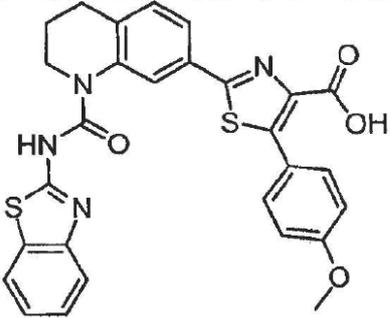
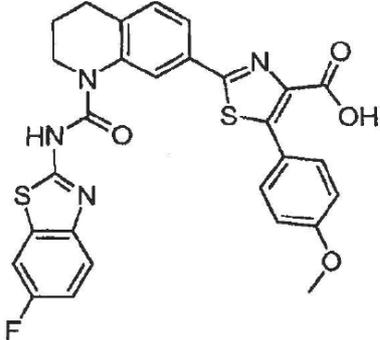
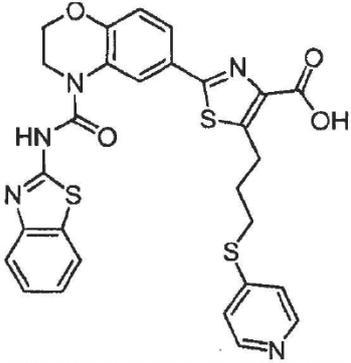
Nº	Estructura	Nombre
39		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)picolínico</p>
40		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(bifenil-4-ilmetoxi)picolínico</p>
41		<p>ácido 3-(3-((3-aminofenoxi)metil)fenil)-6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolínico</p>
42		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(3-((3-(terc.-butoxicarbonilamino)fenoxi)metil)fenil)picolínico</p>
43		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(1H-indol-5-il)picolínico</p>

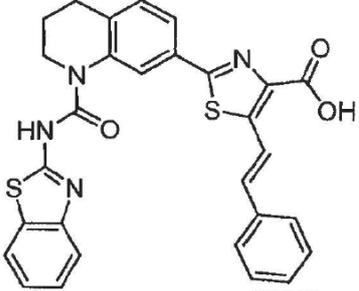
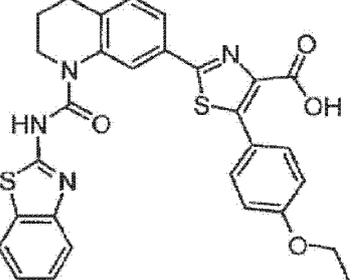
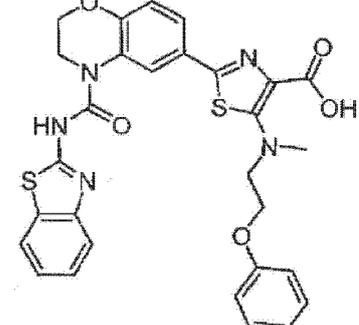
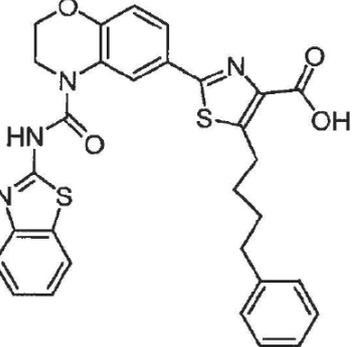
Nº	Estructura	Nombre
44		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)-picolínico</p>
45		<p>ácido 6-1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(naftalen-2-il)picolínico</p>
46		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(3-(quinolin-8-iloxi)propoxi)-picolínico</p>
47		<p>ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)indolin-6-il)tiazol-4-carboxílico</p>
48		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il)-3-(3-fenilpropoxi)picolínico</p>

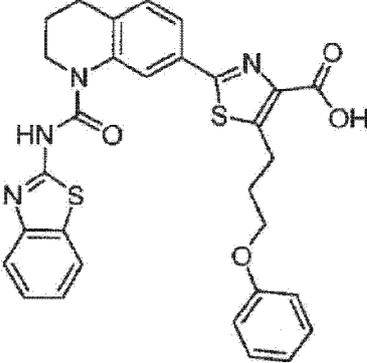
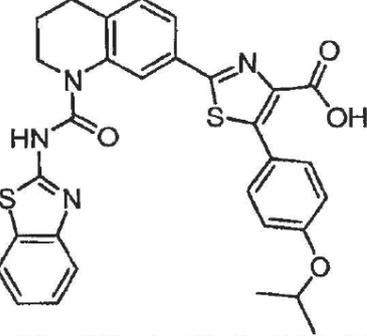
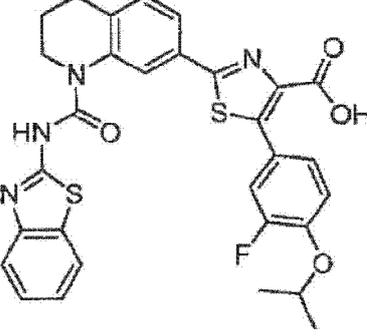
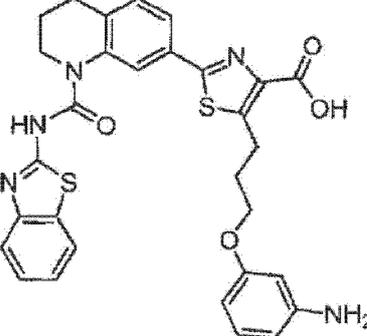
Nº	Estructura	Nombre
54		<p>ácido 2-(4-(benzo[d]oxazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)thiazol-4-carboxílico</p>
55		<p>ácido (E)-2-(1-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-(prop-1-enil)thiazol-4-carboxílico</p>
56		<p>ácido 6-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)picolínico</p>
57		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolínico</p>
58		<p>ácido 2-(4-(quinolin-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)thiazol-4-carboxílico</p>

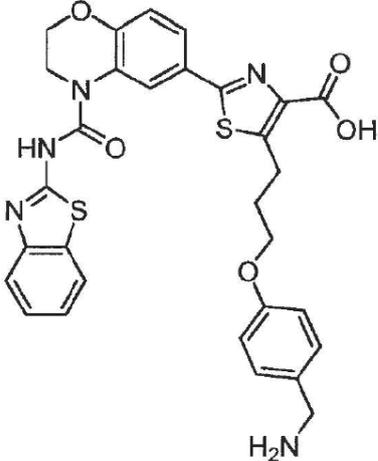
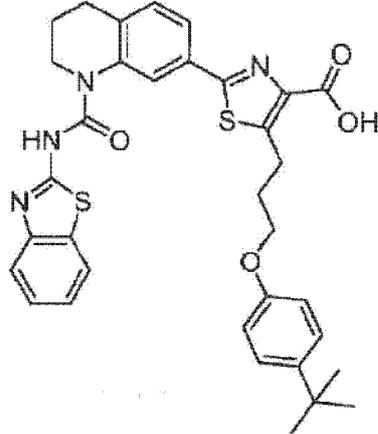
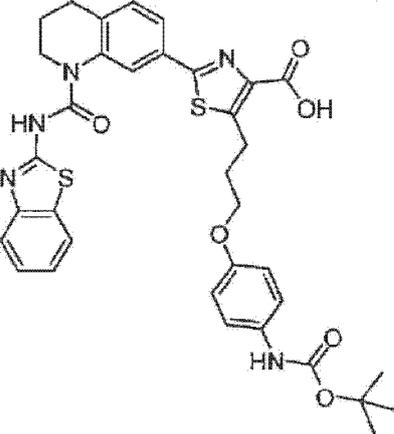
Nº	Estructura	Nombre
59		<p>ácido 2-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-feniltiazol-4-carboxílico</p>
60		<p>ácido 2-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(4-fluorofenil)thiazol-4-carboxílico</p>
61		<p>ácido 2-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(3-fluorofenil)thiazol-4-carboxílico</p>
62		<p>ácido 2-(1-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-feniltiazol-4-carboxílico</p>
63		<p>ácido 2-(1-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-fenoxitiazol-4-carboxílico</p>

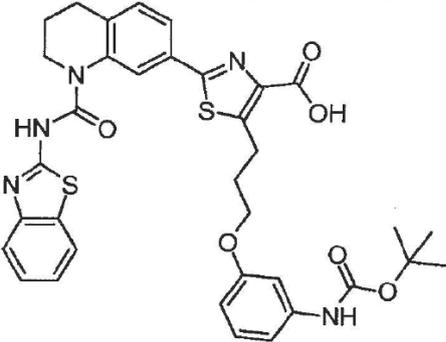
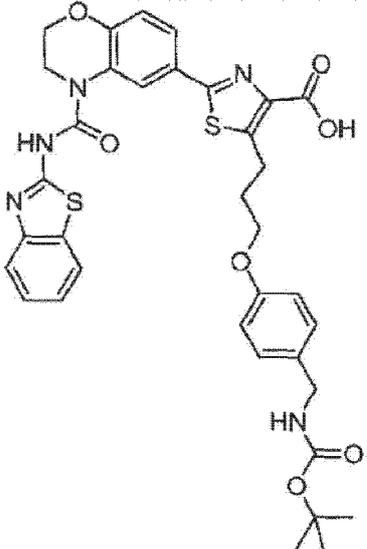
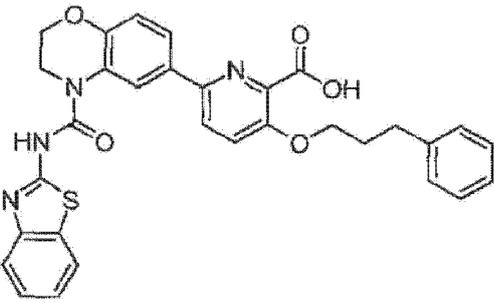
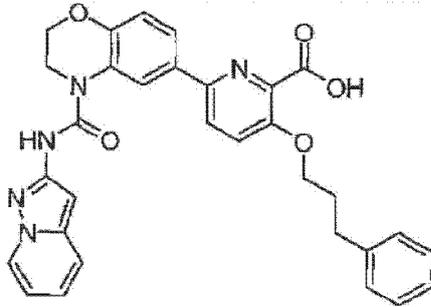
Nº	Estructura	Nombre
64		<p>ácido 2-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-p-toliltiazol-4-carboxílico</p>
65		<p>ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-(4-fluorofenoxi)tiazol-4-carboxílico</p>
66		<p>ácido 2-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(4-metoxifenil)tiazol-4-carboxílico</p>
67		<p>ácido 2-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(3-metoxifenil)tiazol-4-carboxílico</p>
68		<p>ácido 2-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(4-carboxifenil)tiazol-4-carboxílico</p>

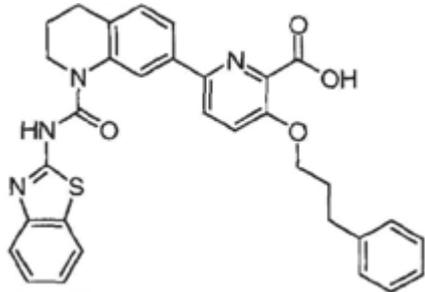
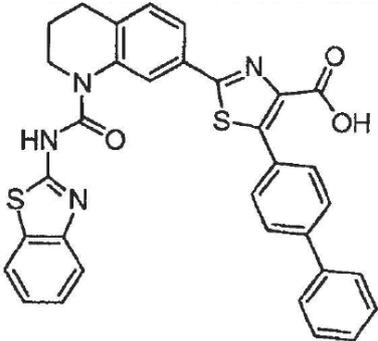
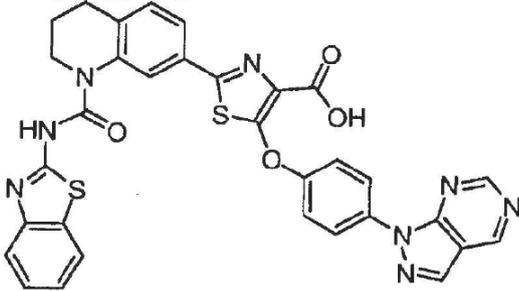
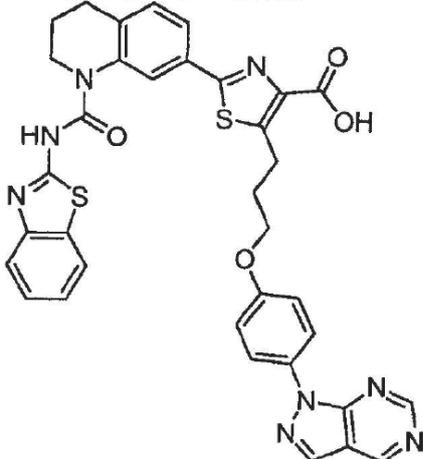
N°	Estructura	Nombre
69		<p>ácido 2-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(4-metoxifenoxi)thiazol-4-carboxílico</p>
71		<p>ácido 2-(1-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-(4-metoxifenoxi)thiazol-4-carboxílico</p>
72		<p>ácido 2-(1-(6-fluorobenzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-(4-metoxifenoxi)thiazol-4-carboxílico</p>
73		<p>ácido 2-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][4]oxazin-6-il)-5-(3-(piridin-4-iltio)propil)thiazol-4-carboxílico</p>

Nº	Estructura	Nombre
74		ácido (E)-2-(1-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-yl)-5-estirilthiazol-4-carboxílico
75		ácido 2-(1-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-yl)-5-(4-etoxifenil)thiazol-4-carboxílico
76		ácido 2-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(metil(2-fenoxietil)amino)thiazol-4-carboxílico
77		ácido 2-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(4-fenilbutil)thiazol-4-carboxílico

Nº	Estructura	Nombre
78		<p>ácido 2-(1-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-yl)-5-(3-fenoxipropil)thiazol-4-carboxílico;</p>
79		<p>ácido 2-(1-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-yl)-5-(4-isopropoxifenil)thiazol-4-carboxílico</p>
80		<p>ácido 2-(1-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-yl)-5-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)thiazol-4-carboxílico</p>
82		<p>ácido 5-(3-(3-aminofenoxi)propil)-2-(1-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-yl)thiazol-4-carboxílico</p>

Nº	Estructura	Nombre
83		<p>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</p>
84		<p>ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-(3-(4-(terc.-butilfenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico</p>
85		<p>ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-(3-(4-(terc.-butoxicarbonilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico</p>

Nº	Estructura	Nombre
86		<p>ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-(3-(3-(terc.-butoxicarbonilamino)-fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico</p>
87		<p>ácido 2-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(3-(4-((terc.-butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)-propil)tiazol-4-carboxílico</p>
88		<p>ácido 6-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-3-(3-fenilpropoxi)picolínico</p>
89		<p>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</p>

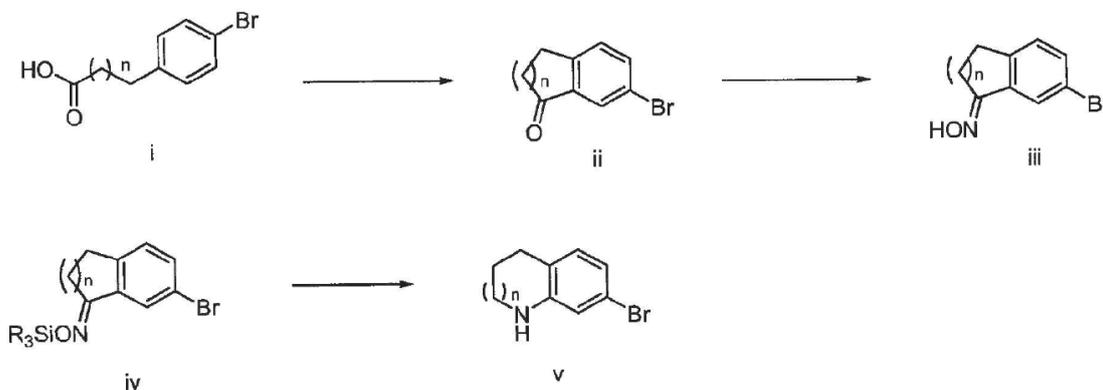
Nº	Estructura	Nombre
90		<p>ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(3-fenilpropoxi)picolínico</p>
92		<p>ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-(bifenil-4-il)tiazol-4-carboxílico</p>
93		<p>ácido 5-(4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)-2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-tiazol-4-carboxílico</p>
94		<p>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</p>

Procedimientos sintéticos generales

Los compuestos de la invención pueden ser preparados por métodos sintéticos conocidos en la técnica, algunos de los cuales se describen a continuación con fines ilustrativos. Los compuestos de Fórmula I que tienen un núcleo de tetrahydroquinolina pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 1 a continuación.

5

Esquema 1



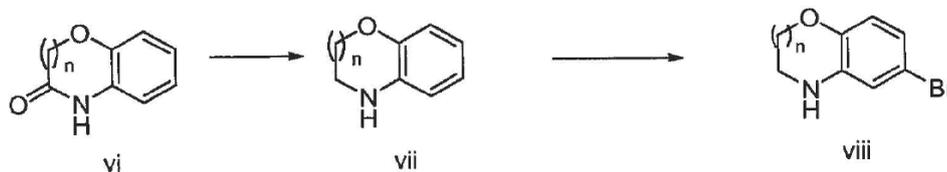
10

Tal como se muestra en el Esquema 1, la acilación intramolecular de Friedel-Crafts (por ejemplo, mediante el uso de $AlCl_3$) de un ácido fenilalcanoico sustituido con halo (i) puede proporcionar el producto de cetona (ii). La conversión de ii en el derivado de oxima O-sililada (iii) se puede lograr combinando ii con hidrocloreto de oxima en condiciones básicas (por ejemplo, carbonato de potasio), seguido por siliación del producto de oxima resultante, utilizando, por ejemplo, un cloruro de trialquililicio (R_3SiCl). La transposición de Beckman catalizada por ácido de Lewis de iv, seguida por la reducción del compuesto de iminio intermedio puede producir la tetrahydroquinolina v. En el Esquema 1, el subíndice n representa un número entero de 1 a 3.

15

La preparación de compuestos de Fórmula I que tienen un núcleo de oxazina benzo-condensada se puede llevar a cabo siguiendo el procedimiento de síntesis descrito en el Esquema 2 siguiente.

Esquema 2

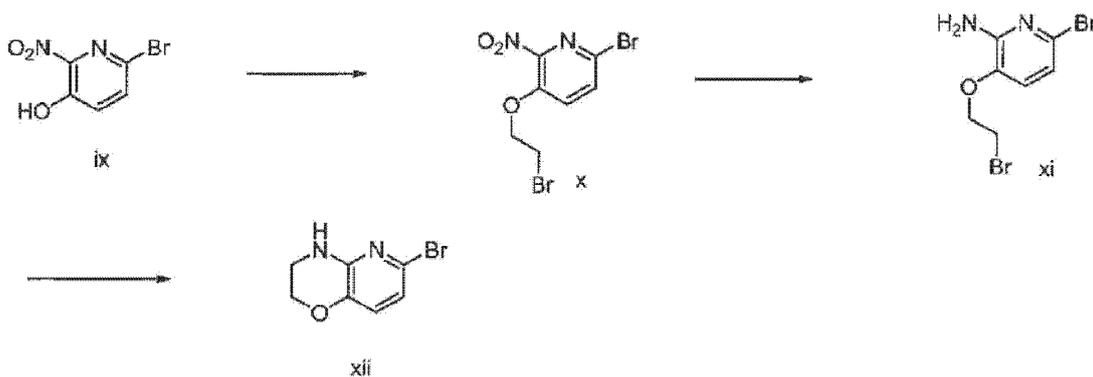


20

Tal como se muestra en el Esquema 2, la reducción con hidruro del compuesto de amida vi, por ejemplo utilizando $LiAlH_4$, puede proporcionar la oxazina benzo-condensada vii. La bromación de vii, utilizando, por ejemplo, N-bromosuccinimida, puede proporcionar el producto de bromuro viii. En el Esquema 2, el subíndice n representa un número entero de 1 a 3.

La preparación de ciertos aza-derivados de compuestos de Fórmula I se puede llevar a cabo tal como se muestra en el Esquema 3 a continuación.

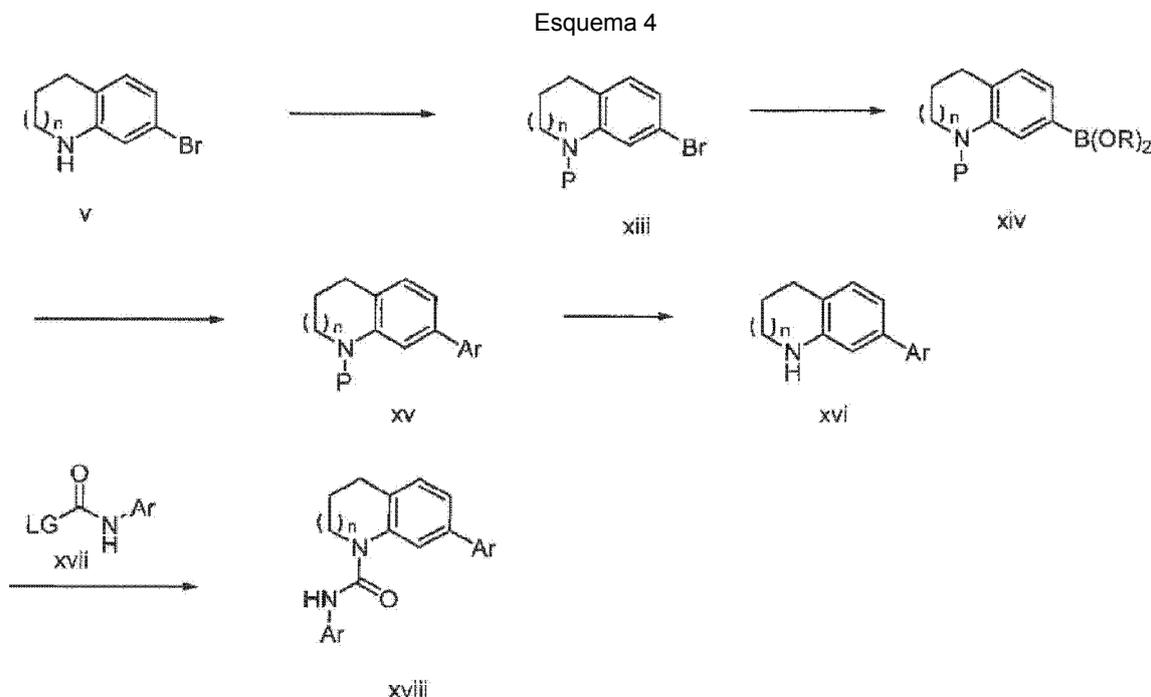
Esquema 3



25

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

- 5 Los intermedios de bromuro v, viii y xiii se pueden modificar adicionalmente tal como se ilustra en el Esquema 4 a continuación para el compuesto v.



- 10 Por ejemplo, el grupo de amina secundaria en v puede estar sustituido con un grupo protector (P), (por ejemplo, BOC, acilo) para proporcionar xiii. La conversión adicional de compuesto xiii en su éster de boronato correspondiente se puede lograr mediante una copulación en donde interviene paladio, con un reactivo de diborano de pinacol, que puede proporcionar el éster de boronato xiv. El éster de boronato xiv se puede utilizar en una reacción de copulación en donde interviene paladio, de Miyaura-Suzuki, con un haluro de arilo o de heteroarilo (ArX) para proporcionar el compuesto de arilo xv. La posterior eliminación del grupo protector P de xv seguida por el acoplamiento de xvi con un derivado carbonílico xvii (en donde LG representa un grupo eliminable (por ejemplo, cloruro, imidazol, bromuro) puede proporcionar el compuesto de ureido xviii.
- 15

En la sección de Ejemplos se describen con detalle transformaciones sintéticas adicionales que se pueden utilizar para convertir el intermedio xviii (y también los compuestos relacionados viii y xii) en compuestos de Fórmula I.

III. Composiciones

- 20 Además de uno o más de los compuestos proporcionados en lo que antecede (o estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), las composiciones para modular la actividad de proteínas de la familia Bcl-2 en seres humanos y en animales contendrán típicamente un vehículo o diluyente farmacéutico. En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I y al menos un diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 El término "composición", tal como se usa en la presente memoria, se pretende que abarque un producto que comprende los ingredientes que se especifican, en las cantidades que se especifican, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes que se especifican, en las cantidades que se especifican. Se entiende por "farmacéuticamente aceptable" que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para quien la reciba.
- 30 Para utilizar un compuesto de esta invención para el tratamiento terapéutico (que incluye el tratamiento profiláctico) de un paciente, normalmente se formula éste de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional en forma de una composición farmacéutica. Una composición farmacéutica típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles y/o hinchables en agua, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular que se utilice dependerá de los medios y fines para los que se está
- 35

5 aplicando un compuesto de la presente invención. Los disolventes se seleccionan generalmente basándose en disolventes reconocidos por los expertos en la técnica como seguros (GRAS, por sus siglas en inglés) para ser administrados a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como el agua y otros disolventes no tóxicos que sean solubles en agua o miscibles con ella. Los disolventes acuosos
10 adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo PEG 400, PEG 300, etc.) y sus mezclas. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, agentes tensoactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes suspensionantes, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, adyuvantes de elaboración, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o para ayudar a la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

15 Las formulaciones se pueden preparar empleando procedimientos de disolución y mezcladura convencionales. Por ejemplo, se disuelve en un disolvente adecuado, en presencia de uno o más de los excipientes descritos más arriba, la sustancia de fármaco a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o una forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente complejante conocido)). Típicamente, un compuesto de la presente invención se formula en formas de presentación farmacéuticas para proporcionar una dosis fácilmente controlable del fármaco y para permitir al paciente cumplir con el régimen prescrito.

20 La composición (o formulación) farmacéutica a administrar puede envasarse en una diversidad de formas, dependiendo del método utilizado para la administración del fármaco. Generalmente, un artículo a distribuir incluye un recipiente que contiene depositada en el mismo la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como frascos (de plástico y de vidrio), sobres, ampollas, bolsas de plástico, cilindros de metal y similares. El recipiente también puede incluir un conjunto a prueba de manipulación para evitar el acceso indiscreto al contenido del envase.
25 Además, el recipiente tiene, depositada sobre el mismo, una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta también puede incluir advertencias adecuadas.

30 Las composiciones farmacéuticas de un compuesto de la presente invención se pueden preparar para diversas vías y tipos de administración. Por ejemplo, opcionalmente se puede mezclar un compuesto de la invención (por ejemplo, compuesto de Fórmula I) que tenga el grado de pureza deseado, con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables (véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy .(2005) 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA), en forma de una formulación liofilizada, polvo molido o una solución acuosa. Las composiciones se pueden preparar mezclando a temperatura ambiente, al pH apropiado y en el grado de pureza deseado, con excipientes fisiológicamente aceptables, es decir, excipientes que no sean tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones empleadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración de compuesto, pero puede variar de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. La formulación en un tampón de acetato a pH 5 es una realización adecuada.

40 Un compuesto de esta invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) para uso en el presente documento es preferiblemente estéril. En particular, las composiciones o formulaciones para ser utilizadas mediante administración *in vivo* deben ser estériles. Dicha esterilización se realiza fácilmente por filtración a través de membranas para filtración estéril.

Normalmente, un compuesto de la invención se puede almacenar como una composición sólida, como una formulación liofilizada o como una disolución acuosa.

45 Una composición farmacéutica de la invención se formulará, dosificará y administrará de una manera, es decir, cantidades, concentraciones, planes, curso, vehículos y vía de administración, acorde con la buena práctica médica. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno particular a tratar, el mamífero en particular a tratar, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de suministro del agente, el método de administración, el plan de administración y otros factores conocidos por los médicos. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto a administrar se regirá por tales consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para prevenir, mejorar o tratar enfermedades que pueden estar caracterizadas por la expresión o la sobre-expresión de proteínas Bcl-X_L. Tal cantidad está preferiblemente por debajo de la cantidad que es tóxica para el receptor.

50 Como enunciado general, la cantidad farmacéuticamente eficaz inicial, por dosis, de un compuesto inhibidor de la invención que se administra por vía parenteral estará en el intervalo de aproximadamente 0,01-100 mg/kg, es decir, aproximadamente 0,1 a 20 mg por kg de peso corporal del paciente por día, siendo el intervalo inicial típico de compuesto usado de 0,3 a 15 mg/kg/día.

55 Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables no son tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, entre ellos ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio, cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencilico; alquilparabenos tales como metilparabeno o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo

peso molecular (menos de aproximadamente 10 restos); proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos, entre ellos glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEENTM, PLURONICSTM o polietilenglicol (PEG). Un ingrediente farmacéutico activo de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) también puede estar encerrado en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo microcápsulas de hidroximetilcelulosa o de gelatina y microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente; en sistemas de liberación de fármaco coloidal, por ejemplo liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas; o bien en macroemulsiones. Tales técnicas están descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2005) 21^a edición, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA).

Se pueden preparar composiciones de liberación sostenida de un compuesto de la invención (por ejemplo, compuesto de Fórmula I). Los ejemplos adecuados de composiciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de Fórmula I, estando dichas matrices en forma de artículos conformados, por ejemplo películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) o poli(alcohol vinílico)), polilactidas (patente de EE.UU. número 3,773,919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-L-glutamato de etilo, de etileno y acetato de vinilo no degradables, copolímeros degradables de ácido láctico y ácido glicólico tales como LUPRON DEPOTTM (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico y ácido glicólico, y acetato de leuprolida) y ácido poli-D(-)-3-hidroxibutírico.

Las composiciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para las vías de administración que se detallan en el presente documento. Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. En Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2005) 21^a edición, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, Pa, se encuentran técnicas y formulaciones en general. Tales métodos incluyen el paso de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntimamente el ingrediente activo con excipientes líquidos o excipientes sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, en caso necesario, dando forma al producto.

Las composiciones farmacéuticas de un compuesto de la invención (por ejemplo, compuesto de la Fórmula I) adecuadas para la administración por vía oral se pueden preparar como unidades discretas tales como píldoras, cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la invención.

Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma que fluye libremente tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar opcionalmente revestidos o ranurados, y opcionalmente se formulan de modo que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo desde los mismos.

Se pueden preparar para el uso por vía oral comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, por ejemplo cápsulas de gelatina, jarabes o elixires. Las formulaciones de un compuesto de la invención (por ejemplo, compuesto de la Fórmula I) destinados al uso por vía oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para fabricar composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes, entre ellos agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, a fin de proporcionar una preparación agradable al paladar. Son aceptables los comprimidos que contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptable no tóxicos, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y disgregantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglomerantes, tales como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o bien pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas, entre ellas la microencapsulación, para retrasar la disgregación y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período de tiempo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material para retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera.

Para el tratamiento de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente en forma de una pomada o crema tópica que contiene el ingrediente o ingredientes activos en una cantidad, por ejemplo, de 0,075 a 20% peso/peso. Cuando se formula en una pomada, el ingrediente activo puede emplearse, o bien con una base parafínica, o bien con una base de pomada miscible con agua. Como alternativa, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir un alcohol polihidroxílico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo, tal como el propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (inclusive PEG 400) y sus mezclas. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que potencie la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida por ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender meramente un emulsionante, deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o con un aceite o bien con una grasa y un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante o los emulsionantes con o sin estabilizante o estabilizantes constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones en crema. Los emulsionantes y estabilizantes de emulsión adecuados para el uso en la formulación de la invención incluyen TWEEN® 60, SPAN® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

Las suspensiones acuosas de un compuesto de la invención (por ejemplo, compuesto de la Fórmula I) contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente suspensionante, tal como carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes tales como *p*-hidroxibenzoato de etilo o de *n*-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Una composición farmacéutica de un compuesto de la invención (por ejemplo, compuesto de fórmula I) puede estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes suspensionantes que se han mencionado más arriba. La composición inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable y no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol, o bien puede estar preparada en forma de un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se pueden emplear aceites fijos estériles como disolvente o medio suspensionante. Se puede emplear para este propósito cualquier aceite fijo suave, entre ellos mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden emplear asimismo en la preparación de inyectables ácidos grasos tales como el ácido oleico.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material excipiente para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del receptor tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una composición de crono-liberación destinada a la administración por vía oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de material excipiente que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% (peso:peso) de la composición total. La composición farmacéutica puede estar preparada para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a la infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg de ingrediente activo por mililitro de solución con el fin de que se pueda producir la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 mL/hora.

Las composiciones adecuadas para la administración por vía parenteral incluyen disoluciones estériles para inyección, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles, acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes suspensionantes y agentes espesantes.

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

Las composiciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base con sabor, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un excipiente líquido adecuado.

Las composiciones para administración por vía rectal pueden presentarse en forma de un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

5 Las composiciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (inclusive tamaños de partícula en el intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos de micrómetros tales como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administran por inhalación rápida a través del conducto nasal o por inhalación a través de la boca con el fin de llegar a los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen disoluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración en aerosol o polvo seco se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales, y se pueden suministrar con otros agentes terapéuticos tales como los compuestos utilizados hasta la fecha en el tratamiento o profilaxis de trastornos tal como se describe a continuación.

10 Las composiciones adecuadas para la administración por vía vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones para pulverización que contienen, además del ingrediente activo, vehículos tales como los que se conocen en la técnica como apropiados.

15 Las composiciones farmacéuticas se pueden envasar en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo ampollas y viales herméticamente cerrados, y se pueden almacenar en estado liofilizado que requiere sólo la adición, inmediatamente antes de su uso, del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, para la inyección. Las disoluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito más arriba. Las formulaciones de dosificación unitarias preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una sub-dosis diaria unitaria, tal como se ha indicado más arriba en este documento, o bien una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

20 La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) tal como se ha definido antes junto con un excipiente veterinario para el mismo. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición, y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que, por lo demás, son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía parenteral, por vía oral o por cualquier otra vía que se desee.

IV. Compuestos para uso en métodos

30 Los compuestos de la invención (es decir, compuestos de la Fórmula I) (o estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) se unen a e inhiben la actividad de proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2, y en ciertos aspectos, de proteínas Bcl-x_L específicamente anti-apoptóticas, y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos que incluyen, pero sin limitación, las enfermedades caracterizadas por la expresión o la sobre-expresión de miembros de la familia de proteínas anti-apoptóticas Bcl-2 y, en determinadas realizaciones, de las enfermedades caracterizadas por la expresión o la sobre-expresión de proteínas Bcl-x_L. Por consiguiente, un determinado aspecto de esta invención incluye los compuestos de la invención para uso en un método para tratar enfermedades o afecciones en un paciente que puedan estar caracterizadas por la expresión o la sobre-expresión de miembros de la familia proteínas anti-apoptóticas Bcl-2. Dentro de este aspecto, en determinadas realizaciones, la enfermedad o afección es cáncer. Los compuestos de la invención pueden unirse selectivamente a un subgrupo de proteínas anti-apoptóticas Bcl-2, por ejemplo Bcl-x_L, en lugar de a proteínas Bcl-2, Bcl-w o Mcl-1. En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención exhiben al menos una selectividad de 2 veces, de 50 veces, de 100 veces, de 1.000 veces, de 10.000 veces, de 20.000 veces o de 30.000 veces para unirse a una proteína Bcl-x_L en lugar de a una proteína Bcl-2. En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención exhiben al menos una selectividad de 2 veces, de 50 veces, de 100 veces, de 1.000 veces, de 10.000 veces, de 20.000 veces o de 30.000 veces para unirse a una proteína Bcl-x_L en lugar de a una proteína Mcl-1. En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención exhiben al menos una selectividad de 2 veces, de 50 veces, de 100 veces, de 1.000 veces, de 10.000 veces, de 20.000 veces o de 30.000 veces para unirse a una proteína Bcl-x_L en lugar de a una proteína Bcl-w. En una realización, el método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, por ejemplo un compuesto de Fórmula I (o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo). En otra realización, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para uso en métodos para el tratamiento de enfermedades y afecciones en un paciente que se caractericen por la expresión o la sobre-expresión de una proteína apoptótica Bcl-x_L, en donde dichos métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o de una composición farmacéutica del mismo. En un aspecto, dichas composiciones para el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que se expresa o sobre-expresa una proteína antiapoptótica Bcl-x_L comprenden un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I.

También se describe en la invención el uso de un compuesto de la invención, por ejemplo de Fórmula I (o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo), en la preparación de un medicamento para tratar las enfermedades y afecciones descritas en la presente memoria, en un paciente que padezca dicho trastorno.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía apropiada para la afección que se debe tratar. Las vías adecuadas incluyen la oral, parenteral (que incluye la subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (que incluye la bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Para el tratamiento inmunosupresor local, los compuestos se pueden administrar por administración intralesional, que incluye la perfusión o la puesta en contacto por otro modo del injerto con el inhibidor antes del trasplante. Se apreciará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, el estado del receptor. Cuando el compuesto se administra por vía oral, se puede formular como una píldora, cápsula, comprimido, etc., con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Cuando el compuesto se administra por vía parenteral, se puede formular con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma inyectable de dosificación unitaria, tal como se detalla a continuación.

Una dosis para tratar pacientes humanos puede abarcar desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.000 mg de un compuesto de Fórmula I. Una dosis típica puede ser de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto. Se puede administrar una dosis una vez al día (QID), dos veces al día (BID), o con mayor frecuencia, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, entre ellas incluyendo la absorción, distribución, metabolismo y excreción del compuesto particular. Además, los factores de toxicidad pueden influir en el régimen de dosificación y administración. Cuando se administra por vía oral, la píldora, cápsula o comprimido pueden ser ingeridos diariamente o con menor frecuencia durante un período determinado de tiempo. El régimen puede repetirse durante varios ciclos de terapia.

En otra realización, la presente invención proporciona composiciones que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I para el tratamiento de enfermedades o afecciones de crecimiento celular anormal y/o apoptosis mal regulada, tales como el cáncer, mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, cáncer óseo, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, gastrointestinal (gástrico, colorrectal y de duodeno), leucemia linfocítica crónica, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer testicular, cáncer hepatocelular (hepático y del conducto biliar), tumor primario o secundario del sistema nervioso central, tumor cerebral primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides con origen en células T o en células B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de boca, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcístico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcístico, cáncer de riñón y de uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma no de Hodgkin, tumores del eje espinal, glioma del tallo cerebral, adenoma de la pituitaria, cáncer de la corteza suprarrenal, cáncer de la vejiga biliar, cáncer de bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para uso en un método de tratamiento de mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer óseo, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, gastrointestinal (gástrico, colorrectal y duodenal), leucemia linfocítica crónica, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer testicular, cáncer hepatocelular (hepático y del conducto biliar), tumor primario o secundario del sistema nervioso central, tumor cerebral primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides con origen en células T o en células B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcístico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcístico, cáncer de riñón y de uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central, linfoma del sistema nervioso central primario, linfoma no de Hodgkin, tumores del eje espinal, glioma del tallo cerebral, adenoma de la pituitaria, cáncer de la corteza suprarrenal, cáncer de la vejiga biliar, cáncer de bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, o una combinación en un paciente de uno o más de los cánceres antedichos, en donde dicho método comprende administrar al mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

En aún otra realización, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para uso en métodos de tratamiento de enfermedades autoinmunitarias en un mamífero que comprenden administrar al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I. La participación de proteínas Bcl-2 en enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias está descrita 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 autoinmunitarios incluyen síndrome de enfermedad de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias y trombocitopenia, enfermedad inmunitaria aguda o crónica asociada con trasplante de órganos, enfermedad de Addison, enfermedades alérgicas, alopecia, alopecia areata, enfermedad ateromatosa/arteriosclerosis, aterosclerosis, artritis (con inclusión de osteoartritis, artritis crónica juvenil, artritis séptica, artritis de Lyme, artritis psoriásica y artritis reactiva), enfermedad ampollosa autoinmunitaria, abetalipoproteemia, enfermedades relacionadas con la inmunodeficiencia adquirida, enfermedad autoinmunitaria aguda asociada con trasplante de órganos, acrocianosis adquirida, procesos parasitarios o infecciosos agudos y crónicos, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda, fiebre reumática aguda, mielitis transversa aguda, adenocarcinomas, latidos ectópicos aéreos, síndrome de dificultad respiratoria (aguda) en el adulto, complejo de demencia por SIDA, cirrosis alcohólica, lesión hepática inducida por el alcohol, hepatitis inducida por el alcohol, conjuntivitis alérgica, dermatitis de contacto alérgica, rinitis alérgica, alergia y asma, rechazo de aloinjertos, deficiencia de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, angina de pecho, espondilitis anquilosante asociada a enfermedad pulmonar, degeneración de células del cuerno anterior, citotoxicidad mediada por anticuerpos, síndrome antifosfolípido, reacciones de hipersensibilidad anti-receptor, aneurismas aórticos y periféricos, disección aórtica, hipertensión arterial, arteriosclerosis, fístula arteriovenosa, artropatía, astenia, asma, ataxia, alergia atópica, fibrilación auricular (sostenida o paroxística), aleteo auricular, bloqueo auriculoventricular, hipotiroidismo autoinmunitario atrófico, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria de tipo 1 (hepatitis autoinmunitaria clásica o lupoides), hipoglucemia con intervención autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, linfoma de células B, rechazo de injerto óseo, rechazo de trasplante de médula ósea, bronquiolitis obliterante, bloqueo de haz de rama, quemaduras, caquexia, arritmias cardíacas, síndrome de aturdimiento cardíaco, tumores cardíacos, miocardiopatía, respuesta inflamatoria a puente cardiopulmonar, rechazo de trasplante de cartilago, degeneraciones corticales cerebelosas, trastornos cerebelosos, taquicardia auricular caótica o multifocal, trastornos asociados a quimioterapia, clamidia, colestasia, alcoholismo crónico, hepatitis activa crónica, síndrome de fatiga crónica, enfermedad inmunitaria crónica asociada a trasplante de órganos, neumonía eosinófila crónica, patologías inflamatorias crónicas, candidiasis mucocutánea crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), intoxicación crónica por salicilato, inmunodeficiencia variada común colorrectal (hipogammaglobulinemia variable común), conjuntivitis, enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conjuntivo, dermatitis por contacto, anemia hemolítica positiva a Coombs, cardiopatía pulmonar, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hepatitis autoinmunitaria criptogénica, alveolitis fibrosante criptogénica, sepsis con cultivo negativo, fibrosis quística, trastornos asociados a terapia con citocinas, enfermedad de Crohn, demencia pugilística, enfermedades desmielinizantes, fiebre hemorrágica del dengue, dermatitis, dermatitis esclerodermia, enfermedades dermatológicas, enfermedad pulmonar asociada a dermatomiositis/polimiositis, diabetes, enfermedad arteriosclerótica diabética, diabetes melitus, enfermedad difusa con cuerpos de Lewy, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía congestiva dilatada, lupus eritematoso discoide, trastornos de los ganglios basales, coagulación intravascular diseminada, síndrome de Down en la mediana edad, enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos, hepatitis inducida por fármacos, trastornos del movimiento inducidos por fármacos inducidos por fármacos que bloquean receptores de dopamina del SNC, sensibilidad a los fármacos, eczema, encefalomiелitis, endocarditis, endocrinopatía, sinovitis enteropática, epiglotitis, infección por el virus de Epstein-Barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y cerebelosos, linfohistiocitosis hematofagocítica familiar, rechazo de implante de timo fetal, ataxia de Friedreich, trastornos arteriales periféricos funcionales, infertilidad femenina, fibrosis, enfermedad pulmonar fibrótica, sepsis fúngica, gangrena gaseosa, úlcera gástrica, arteritis de células gigantes, nefritis glomerular, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, hipotiroidismo autoinmunitario bocioso (enfermedad de Hashimoto), artritis gotosa, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, enfermedad de injerto contra huésped, sepsis Gram-negativa, sepsis Gram-positiva, granulomas por microorganismos intracelulares, infección por estreptococos del grupo B (EGB), enfermedad de Grave, enfermedad pulmonar asociada a hemosiderosis, leucemia de células pilosas, leucemia de células pilosas, enfermedad de Hallervorden-Spatz, tiroiditis de Hashimoto, fiebre del heno, rechazo de trasplante cardíaco, hemocromatosis, tumores malignos hematopoyéticos (leucemia y linfoma), anemia hemolítica, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombolítica, hemorragia, púrpura de Henoch-Schoenlein, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, infección por VIH/neuropatía por VIH, enfermedad de Hodgkin, hipoparatiroidismo, corea de Huntington, trastornos de movimiento hipercinéticos, reacciones de hipersensibilidad, neumonitis por hipersensibilidad, hipertiroidismo, trastornos de movimiento hipocinéticos, evaluación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, enfermedad de Addison idiopática, leucopenia idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, trombocitopenia idiopática, enfermedad hepática idiopática, atrofia muscular espinal infantil, enfermedades infecciosas, inflamación de la aorta, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes melitus dependiente de insulina, neumonitis intersticial, iridociclitis/uveitis/neuritis óptica, lesión por isquemia y reperfusión, apoplejía isquémica, anemia perniciosa juvenil, artritis reumatoide juvenil, atrofia muscular espinal juvenil, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Kawasaki, rechazo de trasplante renal, legionella, leishmaniasis, lepra, lesiones del sistema corticoespinal, enfermedad de IgA lineal, lipidema, rechazo de trasplante hepático, enfermedad de Lyme, linfoedema, enfermedad pulmonar infiltrativa linfocítica, malaria, infertilidad masculina idiopática o inespecífica, histiocitosis maligna, melanoma maligno, meningitis, meningococcemia, vasculitis microscópica de los riñones, cefalea de migraña, trastorno multisistémico mitocondrial, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, enfermedad pulmonar asociada a enfermedad mixta del tejido conjuntivo, gammapatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneraciones sistémicas múltiples (de Mencil, de Dejerine-Thomas, de Shi-Drager y de Machado-Joseph), encefalitis miálgica/enfermedad de Royal-Free, miastenia grave, vasculitis microscópica de los riñones, *Mycobacterium avium* intracelular, *Mycobacterium tuberculosis*, síndrome mielodiplástico, infarto de miocardio,

trastornos isquémicos del miocardio, carcinoma nasofaríngeo, enfermedad pulmonar crónica neonatal, nefritis, nefrosis, síndrome nefrótico, enfermedades neurodegenerativas, atrofia muscular I neurogénica, fiebre neutropénica, esteatohepatitis no alcohólica, oclusión de la aorta abdominal y sus ramas, trastornos arteriales oclusivos, rechazo de trasplante de órgano, orquitis/epididimitis, orquitis/procedimientos de reversión de vasectomía, organomegalia, osteoartritis, osteoporosis, insuficiencia ovárica, rechazo de trasplante de páncreas, enfermedades parasitarias, rechazo de trasplante de paratiroides, enfermedad de Parkinson, enfermedad inflamatoria pélvica, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, penfigoide, rinitis perenne, enfermedad pericárdica, enfermedad aterosclerótica periférica, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, uveítis facogénica, neumonía por *Pneumocystis carinii*, neumonía, síndrome POEMS (siglas inglesas de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios cutáneos), síndrome post-perfusión, síndrome post-bomba o vasopléjico, síndrome post-cardiotomía por infarto de miocardio, enfermedad pulmonar intersticial post-infecciosa, insuficiencia ovárica prematura, cirrosis biliar primaria, hepatitis esclerosante primaria, mixedema primario, hipertensión pulmonar primaria, colangitis esclerosante primaria, vasculitis primaria, parálisis supranuclear progresiva, psoriasis, psoriasis de tipo 1, psoriasis de tipo 2, artropatía psoriásica, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conjuntivo, manifestación pulmonar de poliartritis nodosa, enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria, fibrosis por radiación, terapia de radiación, fenómeno y enfermedad de Raynaud, enfermedad de Refsum, taquicardia con QRS estrecho regular, enfermedad de Reiter, enfermedad renal inespecífica, hipertensión renovascular, lesión por reperfusión, miocardiopatía restrictiva, artritis reumatoide asociada a enfermedad pulmonar intersticial, espondilitis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, esclerodermia, corea senil, demencia senil del tipo con cuerpos de Lewy, síndrome de sepsis, choque séptico, artropatías seronegativas, choque, anemia de células falciformes, enfermedad pulmonar asociada a enfermedad de Sjögren, síndrome de Sjörgren, rechazo de aloinjertos de piel, síndrome de cambios cutáneos, rechazo de trasplante del intestino delgado, respuesta autoinmunitaria al esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), ataxia espinal, degeneraciones espinocerebelosas, espondiloartropatía esporádica, deficiencia poliglandular de tipo I esporádica, deficiencia poliglandular de tipo II, enfermedad de Still, miositis estreptocócica, accidente cerebrovascular, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, oftalmia simpática, síncope, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxia sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico, lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar asociada a lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica, leucemia linfoblástica aguda de células T o Fab, enfermedad/artritis de Takayasu, telangiectasia, enfermedades mediadas por tipo Th2 y por tipo Th1, tromboangiítis obliterante, trombocitopenia, tiroiditis, toxicidad, síndrome de choque tóxico, trasplantes, traumatismo/hemorragia, hepatitis autoinmunitaria de tipo 2 (hepatitis por anticuerpos anti-LKM), resistencia a la insulina de tipo B con acantosis nigricans, reacciones de hipersensibilidad de tipo III, hipersensibilidad de tipo IV, artropatía por colitis ulcerosa, colitis ulcerosa, angina inestable, uremia, urosepsis, urticaria, uveítis, enfermedades cardíacas valvulares, venas varicosas, vasculitis, enfermedad pulmonar difusa vasculítica, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, enfermedad hepática aguda por vitíligo, infecciones víricas y fúngicas, encefalitis vírica/meningitis aséptica, síndrome hemafagocítico asociado vírico, granulomatosis de Wegener, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xenoinjerto de cualquier órgano o tejido, artropatía asociada a *Yersinia* y *Salmonella*, y similares.

40 En una realización, un compuesto de la invención (por ejemplo, compuesto de la Fórmula I) o estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se utiliza como un agente anti-cáncer o como un agente adyuvante para el tratamiento del cáncer en una terapia de combinación. Un experto normal en la técnica es capaz de determinar fácilmente si un compuesto candidato trata o no un estado canceroso para cualquier tipo de célula particular, ya sea solo o en combinación. Dentro de ciertos aspectos de esta
 45 realización, se utilizan compuestos de la invención como adyuvantes de otras terapias, entre ellas la 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 alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, inhibidores de la cinasa aurora, promotores de la apoptosis (por ejemplo, inhibidores de Bcl-x_L, de Bcl-w y de Bfl-1), activadores de la ruta de receptores de muerte, inhibidores de cinasa Bcr-Abl, anticuerpos BiTE (acrónimo del inglés "Bi-Specific T-cell Engager" o captador biespecífico de células T), modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de cinasa dependiente de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de ciclooxigenasa-2, proteínas de unión a dominios variables duales (DVD), inhibidores de receptor de homólogo de oncogén vírico de leucemia (ErbB2), inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores de proteínas de choque térmico (HSP)-90 (por sus siglas en inglés), inhibidores de histona-deacetilasa (HDAC), terapias hormonales, agentes inmunológicos, inhibidores de proteínas de apoptosis (IAP, por sus siglas en inglés), antibióticos intercalantes, inhibidores de cinasa, mamíferos de la diana en mamíferos de rapamicina, inhibidores de cinasa regulada por señal extracelular activada por mitógeno de micro-ARNs, proteínas de unión multivalentes, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de polimerasa de poli-ADP (adenosina difosfato)-ribosa (PARP, por sus siglas en inglés), agentes quimioterapéuticos de platino, inhibidores de cinasa similar a polo (Plk, por sus siglas en inglés), inhibidores de proteosomas, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de la tirosina-cinasa de receptor, alcaloides vegetales de retinoides/deltoides, ácidos ribonucleicos inhibidores pequeños (siRNAs, por sus siglas en inglés), inhibidores de topoisomerasa, combinaciones de los mismos y similares.

Los anticuerpos BiTE son anticuerpos biespecíficos que inducen el ataque de células T a las células cancerosas uniéndose simultáneamente a las dos células. La célula T ataca entonces a la célula cancerosa objetivo. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y similares. Sin estar limitado por la teoría, uno de los mecanismos mediante los cuales las células T inducen la apoptosis de la célula cancerosa objetivo consiste en la exocitosis de componentes de gránulos citolíticos, que incluyen la perforina y la granzima B. En este sentido, se ha demostrado que Bcl-2 atenúa la inducción de apoptosis tanto por perforina como por granzima B. Estos datos sugieren que la inhibición de Bcl-2 podría intensificar los efectos citotóxicos inducidos por células T cuando son dirigidas hacia 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 endógeno o nucleótidos modificados químicamente. Las modificaciones no anulan la actividad celular, sino más bien imparten mayor estabilidad y/o potencia celular incrementada. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen grupos fosforioato, 2'-desoxinucleótido, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietil-ribonucleótidos, combinaciones de los mismos y similares. Los siRNA puede tener diversas longitudes (por ejemplo, de 10 a 200 pares de bases) y estructuras (por ejemplo, horquillas, cadenas sencillas/dobles, protuberancias, muescas/saltos, desajustes) y son procesados en las células para proporcionar silenciamiento de genes activos. Un siRNA de cadena doble (dsRNA) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada cadena (extremos romos) o bien tener extremos asimétricos (voladizos). El voladizo de 1-2 nucleótidos puede estar presente tanto en la cadena de sentido como en la antisentido, así como en ambas, y también puede estar presente en el extremo 5' y/o en los extremos 3' de una cadena dada. Por ejemplo, se ha demostrado que siRNAs dirigidos contra Mcl-1 intensifican la actividad de ABT-263, (es decir, N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida) o de ABT-737 (es decir, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3- nitrobencenosulfonamida en múltiples líneas celulares tumorales (Tse et al. (2008) *Cancer Research* 68(9):3421 y referencias en dicho documento).

Las proteínas de unión multivalentes son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Las proteínas de unión multivalentes están diseñadas para tener tres o más sitios de unión a antígeno y generalmente no son anticuerpos de origen natural. La expresión "proteína de unión multiespecífica" significa una proteína de unión capaz de unirse dos o más dianas relacionadas o no relacionadas. Las proteínas de unión de dominio variable dual (DVD) son proteínas de unión tetravalentes o multivalentes que se unen a proteínas que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Tales DVD pueden ser mono-específicas (es decir, capaces de unirse a un antígeno) o multiespecíficas (es decir, capaces de unirse a dos o más antígenos). Las proteínas de unión DVD que comprenden dos polipéptidos DVD de cadena pesada y dos polipéptidos DVD de cadena ligera se denominan DVD Ig. Cada mitad de una DVD Ig comprende un polipéptido DVD de cadena pesada, un polipéptido DVD de cadena ligera y dos sitios de unión a antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera con un total de 6 CDRs implicados en la unión a antígeno por cada sitio de unión a antígeno.

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

Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores de tirosina-cinasa de receptor específico endotelial (Tie-2), inhibidores de receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores de receptor de factor de crecimiento -2 de insulina (IGFR-2), inhibidores de metaloproteínasa-2 de matriz (MMP-2), inhibidores de receptor de metaloproteínasa-9 de matriz (MMP-9), inhibidores de receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de tromboespondina, inhibidores de tirosina-cinasa de receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y similares.

Los antimetabolitos incluyen Alimta[®] (pemetrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, Xeloda[®] (capecitabina), carmofur, Leustat[®] (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, arabinósido de citosina, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), encitabina, etilcitidina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o en combinación con leucovorina, Gemzar[®] (gemcitabina), hidroxiurea, Alkeran[®] (melfalano), mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, ribavirina, triapine, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.

Los inhibidores de cinasa aurora incluyen AZD-1152, MLN-8054, VX-680 y similares.

Los inhibidores de proteínas de la familia Bcl-2 incluyen AT-101 ((-)-gospol), Genasense[®] (G3139 u oblimersen (oligonucleótido antisentido con diana 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-nitrobencenosulfonamida (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-

- ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluoromethyl) sulfonil) bencenosulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclax) y similares.
- Los inhibidores de cinasa Bcr-Abl incluyen Dasatinib[®] (BMS-354825), Gleevec[®] (imatinib) y similares.
- 5 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-sulfamoilfenil-1H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, Vioxx[®] (rofecoxib) y similares.
- 10 Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFR, vacuna de EGF, EMD-7200, Erbitux[®] (cetuximab), HR3, anticuerpos de IgA, Iressa[®] (gefitinib), Tarceva[®] (erlotinib u OSI-774), TP-38, proteína de fusión de EGFR, Tykerb[®] (lapatinib) y similares.
- Los inhibidores de receptor ErbB2 incluyen CP-724-714, IC-1033 (canertinib), Herceptin[®] (trastuzumab), Tykerb[®] (lapatinib), Omnitarg[®] (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW- 282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna de HER2), APC-8024 (vacuna de HER-2), anticuerpo biespecifico anti-HER/2neu, B7.her2IgG3, anticuerpos bispecificos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.
- 15 Los inhibidores de histona-deacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, suberoilánilida de ácido hidroxámico (SAHA), TSA, ácido valproico 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 contra HSP-90), NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090, VER49009 y similares.
- 20 Los activadores de la ruta de receptores de muerte incluyen TRAIL, anticuerpos u otros agentes que se dirigen a los receptores de muerte (por ejemplo, DR4 y DR5), tales como apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC 0145, lexatumumab, HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y trastuzumab.
- 25 Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162, PD-325901, PD-98059 y similares.
- Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus y similares.
- Los fármacos antiinflamatorios no esteroides incluyen Amigesic[®] (salsalato), Dolobid[®] (diflunisal), Motrin[®] (ibuprofeno), Orudis[®] (ketoprofeno), Relafen[®] (nabumetona), Feldene[®] (piroxicam), crema de ibuprofeno, Aleve[®] (naproxeno) y Naprosyn[®] (naproxeno), Voltaren[®] (diclofenaco), Indocin[®] (indometacina), Clinoril[®] (sulindaco), Tolectin[®] (tolmetina), Lodine[®] (etodolaco), Toradol[®] (ketorolaco), Daypro[®] (oxaprozina) y similares.
- 30 Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.
- Los agentes quimioterapéuticos con platino incluyen cisplatino, Eloxatin[®] (oxaliplatino), eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, Paraplatin[®] (carboplatino), satraplatino, picoplatino y similares.
- Los inhibidores de cinasa similar a polo incluyen BI-2536 y similares.
- 35 Los análogos de tromboespondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.
- Los inhibidores de VEGFR incluyen Avastin[®] (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, Angiozyme[™] (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, Colorado) y Chiron (Emeryville, California)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, Macugen (pegaptamib), Nexavar[®] (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), Sutent[®] (sunitinib, SU-11248), trampa de VEGF, Zactima[™] (vandetanib, ZD-6474) y similares.
- 40 Los antibióticos incluyen antibióticos intercalantes aclarubicina, actinomomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, Blenoxane[®] (bleomicina), daunorrubicina, Caelyx[®] o Myocet[®] (doxorubicina liposómica), elsamitrucina, epirubicina, glarubicina, Zavedos[®] (idarrubicina), mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplomomicina, pirarrubicina, rebecamicina, stimalamer, estreptozocina, Valstar[®] (valrubicina), zinostatina y similares.
- 45 Los inhibidores de topoisomerasa incluyen aclarubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecán, BN-80915, Camptosar[®] (hidrocloruro de irinotecán), camptotecina, Cardioxane[®] (dexrazoxina), diflomotecán, edotecarina, Ellence[®] o Pharmorubicin[®] (epirubicina), etopósido, exatecán, 10-hidroxicamptotecina, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, oratecina, pirarubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecán y similares.
- 50 Los anticuerpos incluyen Avastin[®] (bevacizumab), anticuerpos específicos contra CD40, chTNT-1/B, denosumab,

Erbitux[®] (cetuximab), HuMax-CD4[®] (zanolimumab), anticuerpos específicos contra IGF1R, lintuzumab, Panorex[®] (edrecolomab), Rencarex[®] (WX G250), Rituxan[®] (rituximab), ticilimumab, trastuzumab y similares.

5 Las terapias hormonales incluyen Arimidex[®] (anastrozol), Aromasin[®] (exemestano), arzoxifeno, Casodex[®] (bicalutamida), Cetrotide[®] (cetorelix), degarelix, deslorelina, Desopan[®] (trilostano), dexametasona, Drogenil[®] (flutamida), Evista[®] (raloxifeno), Afema[™] (fadrozol), Fareston[®] (toremifeno), Faslodex[®] (fulvestrant), Femara[®] (letrozol), formestano, glucocorticoides, Hectorol[®] (doxercalciferol), Renagel[®] (carbonato de sevelamer), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, Megace[®] (megesterol), Mifeprex[®] (mifepristona), Nilandron[™] (nilutamida), Nolvadex[®] (citrate de tamoxifeno), Plenaxis[™] (abarelix), prednisona, Propecia[®] (finasterida), rilostano, Suprefact[®] (buserelina), Trelstar[®] (hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)), Vantas[®] (implante de histrelina), Vektoril[®] (trilostano o modrastano), Zoladex[®] (fosrelina, goserelina) y similares.

Los deltoideos y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinida, Panretin[®] (alirretinoína), Atragen[®] (tretinoína liposómica), 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.

15 Los alcaloides vegetales incluyen, pero sin limitación, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

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

Los ejemplos de productos inmunológicos incluyen interferones y otros agentes reforzadores del sistema inmunitario. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, Actimmune[®] (interferón gamma-1b) o interferón gamma-n1, combinaciones de los mismos, y similares. Otros agentes incluyen Alfaferone[®] (IFN- α), BAM-002 (glutación oxidado), Beromun[®] (tasonermina), Bexxar[®] (tositumomab), Campath[®] (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno 4 contra linfocitos citotóxicos), decarbazina, denileucina, epratuzumab, Granocyte[®] (lenograstim), lentinano, interferón-alfa de leucocitos, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna contra el melanoma, mitumomab, molgramostim, Mylotarg[™] (gemtuzumab ozogamicina), Neupogen[®] (filgrastim), OncoVAC-CL, OvaRex[®] (oregovomab), pentumomab (Y-muHMFG1), Provenge[®] (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilan, teceleucina, TheraCys[®] (bacilo Calmette-Guerin), ubenimex, Virulizin[®] (agente inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (sustancia específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (tetraclorodecaóxido (TCDO)), Proleukin[®] (aldesleucina), Zadaxin[®] (timalfasina), Zenapax[®] (daclizumab), Zevalin[®] (⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetán) y similares.

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

35 Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (ara-C o arabinósido-C), arabinósido de citosina, doxifluridina, Fludara[®] (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, Gemzar[®] (gemcitabina), Tomudex[®] (ratitrexed), Troxatyl[™] (triacetiluridina troxacitabina) y similares.

Los análogos de purina incluyen Lanvis[®] (tioguanina) y Puri-Nethol[®] (mercaptapurina).

Los agentes antimetabólicos incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, Taxotere[®] (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881 (larotaxel), vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) y similares.

40 Los compuestos de esta invención también se pueden usar como radiosensibilizadores que mejoran la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen radioterapia de haz externo, teleterapia, braquiterapia, radioterapia de fuente sellada y no sellada y similares.

Además, los compuestos de Fórmula I se pueden combinar con otros agentes quimioterapéuticos tales como Abraxane[™] (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de farnesil-transferasa), Advexin[®] (vacuna contra Ad5CMV-p53), Altacor[®] o MEVACOR[®] (lovastatina), Ampligen[®] (poli I:poli C12U, un ARN sintético), Aptosyn[®] (exisulind), Aredia[®] (ácido pamidrónico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), Avage[®] (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combrestatina), BEC2 (mitumomab), caquectina o caquequina (factor de necrosis tumoral), canvacina (vacuna), Ceovac[®] (vacuna contra el cáncer), Celeuk[®] (celmoleucina), Ceplene[®] (hidrocloruro de histamina), Cervarix[®] (vacuna contra el virus del papiloma humano), CHOP[®] (C: Cytoxan[®] (ciclofosfamida); H: Adriamycin[®] (hidroxidoxorrubicina); O: Vincristina (Oncovin[®]), P: prednisona), Cypat[™] (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB(389) EGF (dominios catalíticos y de translocación de toxina de la difteria fusionados a través de un enlazador His-Ala a factor de crecimiento epidérmico humano) o TransMID-107R[™] (toxinas de difteria), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracilo, Evizon[™] (lactato de escualamina), Dimericine[®] (loción liposómica T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecán), enzastaurina, EP0906 (epitilona B), Gardasil[®] (vacuna recombinante tetravalente contra el virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16, 18), Gastrimmune[®], Genasense[®], GMK (vacuna conjugada de gangliósido), GVAX[®]

(vacuna contra el cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredicina besudotox), IL-13-exotoxina de pseudomonas, interferón- α , interferón- γ , JunovanTM o MepactTM (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), Neovastat[®] (AE-941), Neutrexin[®] (glucuronato de trimetrexato), Nipent[®] (pentostatina), Onconase[®] (una enzima de ribonucleasa), Oncophage[®] (tratamiento con vacuna contra melanoma), Oncovax[®] (vacuna contra IL-2), OrathecinTM (rubitecán), OSIDEM[®] (fármaco celular basado en anticuerpos), OvaRex[®] MAb (anticuerpo monoclonal de ratón), paclitaxel, PandimexTM (saponinas de aglicona de ginseng que comprenden 20(S)-protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)-protopanaxatriol (aPTT)), panitumumab, Panvac[®]-VF (vacuna contra el cáncer en investigación), pegaspargasa, PEG-interferón A, fexofenodiol, procarbazona, rebimastat, Removab[®] (catumaxomab), Revlimid[®] (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), Somatuline[®] LA (lanreotida), Soriatane[®] (acitretina), estaurosporina (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), Targretin[®] (bexaroteno), Taxoprexin[®] (DHA-paclitaxel), Telcyta[®] (canfosfamida, TLK286), temilifeno, Temodar[®] (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, Theratope[®] (STn-KLH), Thymitaq[®] (dihidrocloruro de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridil)quinazolina), TNFeradeTM (adenovector: portador de ADN que contiene el gen de factor- α de necrosis tumoral), Tracleer[®] o Zavesca[®] (bosentán), tretinoína (Retin-A), tetrardina, Trisenox[®] (trióxido de arsénico), Virulizin[®], ukraina (derivado de alcaloides de la planta celidonia mayor), vitaxina (anticuerpo anti- α hV β 3), Xcytrin[®] (motexafina gadolinio), XinlayTM (atrasentan), XyotaxTM (paclitaxel poliglumex), Yondelis[®] (trabectedina), ZD-6126, Zinecard[®] (dexrazoxano), Zometa[®] (ácido zoledrónico), zorubicina y similares.

La terapia de combinación se puede administrar como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones. La administración combinada incluye la coadministración, utilizando formulaciones separadas o bien una única formulación farmacéutica, y la administración consecutiva en cualquier orden, en donde preferiblemente hay un periodo de tiempo durante el cual ambos (o todos) los agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

Por consiguiente, en otra realización, la presente invención proporciona composiciones para uso en el tratamiento de enfermedades en un paciente durante el cual se expresa o sobre-expresa una proteína anti-apoptótica Bcl-x_L, en donde dichas composiciones comprenden un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

En otra realización, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para uso en métodos para tratar enfermedades en un paciente durante el cual se expresa o sobre-expresa una proteína anti-apoptótica Bcl-x_L, en donde dichos métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

En otra realización, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para uso en métodos para tratar mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, cáncer óseo, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, gastrointestinal (gástrico, colorrectal y de duodeno), leucemia linfocítica crónica, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer testicular, cáncer hepatocelular (hepático y del conducto biliar), tumor primario o secundario del sistema nervioso central, tumor cerebral primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides con origen en células T o en células B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de boca, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcístico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcístico, cáncer de riñón y de uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma no de Hodgkin, tumores del eje espinal, glioma del tallo cerebral, adenoma de la pituitaria, cáncer de la corteza suprarrenal, cáncer de la vejiga biliar, cáncer de bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, o una combinación de uno o más de los cánceres antedichos en un paciente, en donde dichos métodos comprenden la administración al mismo de cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de Fórmula I, o bien una composición farmacéutica del mismo y uno o más de uno de etopósido, vincristina, CHOP, rituximab, rapamicina, R-CHOP o bortezomib.

Son dosis adecuadas para cualquiera de los agentes coadministrados antedichos las que se utilizan actualmente, y pueden disminuirse debido a la acción combinada (sinergia) del agente novedosamente identificado y otros agentes quimioterapéuticos o tratamientos.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y demostrar que es "sinérgica", es decir, el efecto logrado cuando los ingredientes activos se utilizan juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan de la utilización de los compuestos por separado. Se puede lograr un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos son: (1) co-formulados y administrados o suministrados simultáneamente en una formulación de dosis unitaria combinada; (2) suministrados mediante alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o bien (3) mediante algún otro

5 régimen. Cuando se suministra en la terapia de alternancia, se puede alcanzar un efecto sinérgico cuando se administran o se suministran secuencialmente los compuestos, por ejemplo, mediante inyecciones diferentes en jeringas separadas, píldoras o cápsulas separadas, o bien en infusiones separadas. En general, durante la terapia de alternancia, se administra de forma secuencial, es decir, en serie, una dosis eficaz de cada ingrediente activo, mientras que en la terapia de combinación, se administran juntas dosis eficaces de dos o más ingredientes activos.

En aún otra realización, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para uso en métodos para tratar enfermedades o afecciones causadas por, exacerbadas por, o que resultan de un exceso de plaquetas, o de la activación no deseada de las mismas, en un paciente, que comprende administrar al mismo un compuesto de Fórmula I o una composición farmacéutica del mismo .

10 Las enfermedades causadas o exacerbadas por un exceso de plaquetas, o por la activación no deseada de las mismas, incluyen, pero sin limitación, trombocitemia esencial, policitemia vera, leucemia mielógena aguda M7, reestenosis, enfermedad cardiovascular, terapia antiplaquetaria perioperatoria, trombos asociados con dispositivos y complicaciones asociadas con los mismos, y similares. La participación de las plaquetas en la trombocitemia esencial está descrita en *Seminars in Hematology* (2005), 42(4), 230-238 y también en *New Eng. J. Med.*, 2005, 353:1, 33-45. La participación de las plaquetas en la policitemia vera está descrita en *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* (2006), 32 (3), 267-275. La participación de las plaquetas en la reestenosis está descrita en *Journal of Clinical Pathology* (2006), 59(3), 232-239. La participación de las plaquetas en la enfermedad cardiovascular está descrita en *International Journal of Clinical Practice* (2003), 57(10), 898-905. La participación de las plaquetas en la terapia antiplaquetaria perioperatoria está descrita en *Journal of thrombosis and thrombolysis*. Las enfermedades o afecciones que resultan de los niveles de plaquetas elevados incluyen hemorragias, trombosis u otras complicaciones tromboembólicas, el inicio o empeoramiento de otras enfermedades o trastornos sanguíneos, tales como el síndrome de las "plaquetas pegajosas".

25 En una realización, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para uso en métodos para reducir el número de plaquetas en un paciente y tratar afecciones y enfermedades pro-trombóticas que se caracterizan por un exceso de plaquetas, o la activación no deseada de las mismas, mediante la administración al mismo un compuesto de Fórmula I.

30 En otra realización, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para uso en métodos para tratar la trombocitemia esencial en un paciente que comprende administrar al mismo un compuesto de Fórmula I. Dentro de ciertos aspectos de esta realización, en una realización, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para uso en un método para reducir el número de plaquetas en un paciente y tratar la trombocitemia esencial.

35 En otra realización, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para uso en métodos para tratar la policitemia vera en un paciente que comprende administrar al mismo un compuesto de Fórmula I que inhibe la actividad de un miembro de la familia de proteínas Bcl-x_L. Dentro de ciertos aspectos de esta realización, en una realización, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para uso en métodos para reducir el número de plaquetas en un paciente y tratar la policitemia vera.

En ciertos aspectos, un compuesto o composición farmacéutica utilizada en cada uno de los métodos de la invención descritos en lo que antecede es un compuesto seleccionado de la Tabla 1, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de la Tabla 1.

40 En ciertos aspectos, la presente solicitud proporciona un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I), o estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección. Las enfermedades o afecciones ilustrativas incluyen, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades o afecciones causadas, agravadas por o que resultan de un exceso de plaquetas, o de la activación no deseada de las mismas, que se ha discutido más arriba, cualquiera de los cánceres discutidos en lo que antecede, o cualquiera de las enfermedades autoinmunitarias discutidas en lo que antecede. En ciertas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I), o estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa solo. En otras realizaciones, el compuesto (por ejemplo, el compuesto de la Fórmula I), o estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se utiliza como parte de una terapia de combinación tal como se ha discutido en lo que antecede.

Los siguientes ejemplos se ofrecen simplemente para ilustrar la invención. Los ejemplos ofrecidos no se deben interpretar como limitantes en modo alguno de la invención reivindicada.

V. Ejemplos

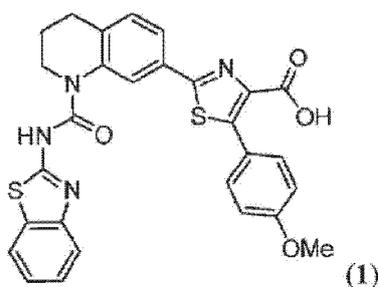
55 En los ejemplos que se describen a continuación, salvo que se indique otra cosa, todas las temperaturas se indican en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin purificación adicional salvo que se indique otra cosa. Las reacciones indicadas a continuación se realizaron generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo desecante (salvo que se indique otra cosa) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción estaban típicamente

provistos de membranas (septa) de caucho para introducir sustratos y reactivos mediante una jeringa. El material de vidrio se había secado en una estufa y/o se secó con calor. La cromatografía en columna se llevó a cabo en un sistema Biotage (fabricante: Dyax Corporation) con una columna de gel de sílice, o bien sobre un cartucho de sílice SEP PAK[®] (Waters) o bien en un sistema de cromatografía ISCO (fabricante: Teledyne ISCO) con una columna de gel de sílice, o bien manualmente utilizando una columna de vidrio de la manera general, siguiendo las técnicas descritas por W.C. Still (véase, Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A., *J. Org Chem.* 1978, **43**(14), 2923-2925). Los espectros de ¹H-NMR fueron registrados en un instrumento Varian o similar que funcionaba a 300 o 400 MHz. Los espectros de ¹H-NMR se obtuvieron en disoluciones deuteradas en CDCl₃, d₆-DMSO, CH₃OD o bien d₆-acetona (expresados en ppm). Cuando se describen las multiplicidades de los picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), m (multiplete), br (ensanchado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se indican, están expresadas en hercios (Hz). Cuando era posible, la formación de producto en las mezclas de reacción se pudo monitorizar por LC/MS, realizada o bien en un cromatógrafo de líquidos Agilent Series 1200 acoplado a un espectrómetro de masas de cuadrupolo 6140 utilizando una columna Supelco Ascentis Express C18 con un gradiente lineal de 5% a 95% de acetonitrilo/agua (con 0,1% de ácido trifluoroacético en cada fase móvil) en el transcurso de 1,4 minutos y mantenido a 95% durante 0,3 minutos, o bien en un PE Sciex API 150 EX utilizando una columna C18 Phenomenex DNYC monolítica con un gradiente lineal de 5% a 95% de acetonitrilo/agua (con 0,1% de ácido trifluoroacético en cada fase móvil) en el transcurso de 5 minutos y mantenido a 95% durante 1 minuto, o un sistema similar.

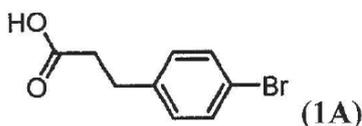
Todas las abreviaturas utilizadas para los reactivos descritos, las condiciones de reacción, o los equipos utilizados son consistentes con las definiciones establecidas en la "List of standard abbreviations and acronyms" ("Lista de abreviaturas y acrónimos estándar"), publicada anualmente por el Journal of Organic Chemistry (una revista de la American Chemical Society). Las siguientes abreviaturas utilizadas en el presente documento tienen el significado siguiente: t.a. = temperatura ambiente, DMAP = 2,6-dimetilaminopiridina; DCM = diclorometano, THF = tetrahidrofurano, TEA = trietilamina, EtOAc = acetato de etilo, TFA = ácido trifluoroacético, LC/MS = cromatografía líquida/espectrometría de masas, APCI = ionización química a presión atmosférica, DCI = ionización química por desproporción, MS = espectrometría de masas, MeOH = metanol, DMA = N,N-dimetilacetamida, EtOH = etanol, Hex = hexano o hexanos, ESI = ionización por electropulverización, PMB = parametoxibencilo, EP = 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-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(4-metoxifenil)tiazol-4-carboxílico (**1**):

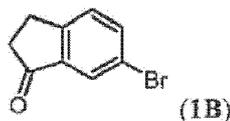


Paso 1: Preparación de ácido 3-(4-bromofenil)propanoico (**1A**).



Se disolvieron 2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (120 g, 0,84 mol) y 4-bromobenzaldehído (153,4 g, 0,84 mol) en 300 ml de TEA y ácido acético. Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante una noche. En ese momento se diluyó con agua (4 L) la mezcla de reacción y se acidificó con HCl 6M (1 L) hasta pH = 2. Se separó por filtración el sólido precipitado, se lavó con HCl diluido, y después se disolvió en disolución de NaHCO₃ al 5%. La disolución acuosa de sal acuosa se lavó con éter (4 x 500 mL), se filtró y se acidificó con HCl diluido. Después se filtró y se secó a vacío para proporcionar 100 g (67%) del producto deseado ácido 3-(4-bromofenil)propanoico (**1A**): ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz), δ2,5 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 12,2 (s, 1H).

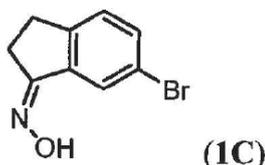
Paso 2: Preparación de 6-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (**1B**).



Se disolvió ácido 3-(4-bromofenil)propiónico (**1A**) (34,5 g, 0,15 mmol) en 40 mL de SOCl₂, y se calentó a reflujo la mezcla durante 90 minutos. En ese momento, se eliminó a presión reducida el disolvente para proporcionar cuantitativamente cloruro de 3-(4-bromofenil)propionilo, que fue transferido al paso siguiente de manera inmediata.

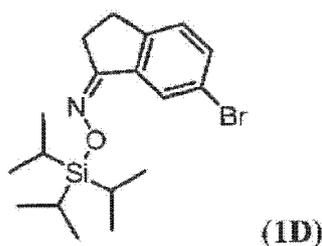
Se disolvió cloruro de 3-(4-bromofenil)propionilo (36,9 g, 0,15 mol) en 300 mL de DCM, y se añadió lentamente AlCl₃ (23,76 g, 0,18 mol). Una vez completada la reacción, se calentó a 40°C la mezcla y se mantuvo a reflujo durante 90 minutos y después se vertió sobre hielo. Se añadió disolución acuosa diluida de HCl, y se extrajo con éter dietílico la mezcla. Se lavó la capa orgánica con disolución acuosa 2M de HCl, con agua y con salmuera. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EA (20:1) para obtener un sólido de color pardo claro. Después de eliminar el disolvente a vacío, se obtuvieron 23 g (75%) del producto deseado 6-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (**1B**): ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ2.6 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,85 (m, 1H).

Paso 3: Preparación de oxima de (Z)-6-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (**1C**).



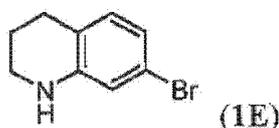
A una suspensión de hidrocloreto de hidroxilamina (12,15 g, 142,95 mmol, 1,5 eq.) en 200 mL de etanol absoluto se añadió acetato de potasio (14 g, 142,95 mmol, 1,5 eq.) seguido de 6-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (**1B**) (20 g, 95,3 mmol). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante una hora (la TLC (cromatografía en capa fina, por sus siglas en inglés) en hexanos/EtOAc 6:1 mostró que el compuesto deseado (**1C**) era consistente con la cetona de partida por TLC). Después se concentró la mezcla de reacción. Se añadió agua al residuo y se recogió por filtración el precipitado. Los sólidos se lavaron con agua y se secaron para proporcionar 11,5 g (89%) del producto deseado oxima de (Z)-6-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (**1C**): ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ2.7 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,6 (s, 1H), 11,05 (s, 1H).

Paso 4: Preparación de O-triisopropilsilioxima de (Z)-6-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (**1D**).



Se añadió gota a gota una disolución de imidazol (11 g, 162 mmol) en 100 mL de DCM seco a una disolución de oxima de (Z)-6-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (**1C**) (18,2 g, 81 mmol) y cloruro de triisopropilsililo (23,3 g, 121,5 mmol) disueltos en 40 mL de DCM seco. Se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a t.a.. Después se filtró para eliminar el precipitado y se concentró a vacío el filtrado. Se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice el material bruto, para proporcionar O-triisopropilsilioxima de (Z)-6-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (**1D**). Se transfirió el producto bruto al paso siguiente de forma inmediata.

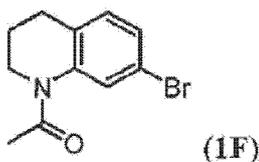
Paso 5: Preparación de 7-bromo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**1E**).



Se añadió BF₃·Et₂O (49,2 g, 56,7 mL, 346,2 mmol) a una disolución de O-triisopropilsilioxima de (Z)-6-bromo-2,3-

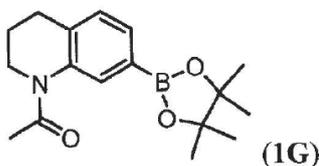
5 dihidro-1H-inden-1-ona (**1D**) (66 g, 173,1 mmol) en 400 mL de Et₂O seco. Se añadió gota a gota a continuación Me₂S·BH₃ (31,5 g, 39,48 mL, 415,5 mmol). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 48 horas (seguida mediante TLC en 100% de éter de petróleo hasta la desaparición completa del material de partida). Se enfrió hasta 0°C la mezcla y se vertió con precaución sobre hielo/agua, seguido por 60 mL de disolución de 1:1 de agua y HCl concentrado. Se calentó a 70°C durante 80 minutos esta mezcla de reacción y después se dejó enfriar hasta t.a. y se agitó durante 3,5 horas y se lavó con Et₂O. Con NaOH 5M se ajustó a pH >10 el pH de la fase acuosa remanente, y se extrajo tres veces con Et₂O. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas y se secaron sobre K₂CO₃. El material bruto fue purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EP:EtOAc (100:1) para proporcionar 11,2 g (31%) del producto deseado 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**1E**): ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,7 (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).

Paso 6: Preparación de 1-(7-bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etanona (**1F**).



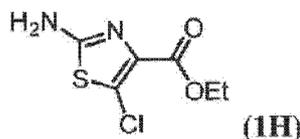
15 A 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**1E**) (1,0 g, 4,7 mmol) en DCM (30 mL) se añadió TEA (1,6 mL, 12 mmol), anhídrido acético (1,1 mL, 12 mmol) y piridina (1,0 mL, 10,0 mmol). La reacción se dejó en agitación a t.a. durante 24 horas mientras se controlaba mediante LCMS. A la mezcla de reacción se le añadió TEA (1,6 mL, 12 mmol), anhídrido acético (1,1 mL, 12,0 mmol) y piridina (1,0 mL, 10 mmol). Se dejó la reacción en agitación a t.a. durante 24 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de EtOAc en hexanos para proporcionar 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).

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



25 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), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,66 g, 4,7 mmol) y éster de boronato de bispinacol (7,79 g, 31 mmol) se añadió tolueno (100 mL). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos. Se calentó hasta 100°C la reacción, y se agitó durante la noche. Se enfrió hasta t.a. la mezcla de reacción, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite, y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 80% de EtOAc en hexanos para proporcionar 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 (**1G**): LC/MS (APCI): m/z 301,0 (M+H).

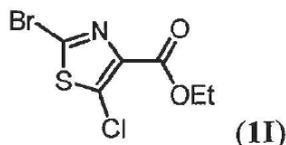
Paso 8: Preparación de 2-amino-5-clorotiazol-4-carboxilato de etilo (**1H**).



35 Se combinó 2-aminotiazol-4-carboxilato de etilo (4,72 g, 27,4 mmol) con N-clorosuccinimida (4,0 g, 30 mmol) y se disolvió en acetonitrilo (50 mL). Se calentó la mezcla a reflujo suave (> 81,5°C) durante 5 horas. Posteriormente se enfrió el matraz hasta t.a., y se añadió carbón decolorante a la mezcla, que se diluyó adicionalmente con EtOAc. La suspensión resultante se filtró a través de un lecho de sílice y se concentró a presión reducida para proporcionar 5,57 g (98%) del producto deseado 2-amino-5-clorotiazol-4-carboxilato de etilo (**1H**). Los datos analíticos sobre este compuesto corresponden a lo descrito anteriormente (véase South, M.S., *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, 28, 1003).

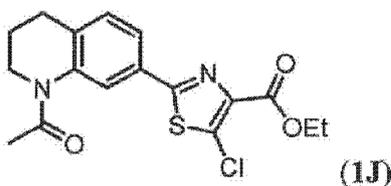
40

Paso 9: Preparación de 2-bromo-5-clorotiazol-4-carboxilato de etilo (**1I**).



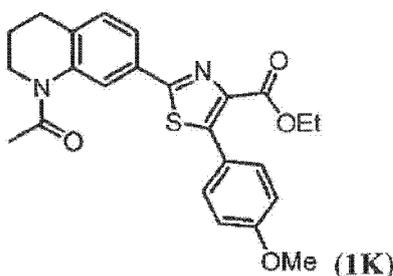
Se añadió en porciones 2-amino-5-clorotiazol-4-carboxilato de etilo (**1H**) (14,08 g, 68,1 mmol) a una disolución de nitrito de *terc.*-butilo (12,0 mL, 102 mmol) y bromuro de cobre(II) (22,8 g, 102 mmol) en acetonitrilo (351 mL). Se calentó a 80°C durante 2 horas la mezcla resultante. Posteriormente, se enfrió la mezcla hasta t.a. y se distribuyó entre DCM (120 mL), agua (75 mL) y HCl concentrado (6 mL). Se extrajo con DCM (2 x 150 mL) la capa acuosa, y los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua y salmuera y se secaron sobre MgSO₄ sólido. Se separaron por filtración los sólidos, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 30% de EtOAc en hexanos para proporcionar 8,83 g (47,9%) del producto deseado 2-bromo-5-clorotiazol-4-carboxilato de etilo (**1I**). El informe analítico de este compuesto concordaba con lo descrito anteriormente (véase Hodgetts, K.J., Kershaw, M.T., *Org. Lett.* **2002**, 4, 1363).

Paso 10: Preparación de 2-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-clorotiazol-4-carboxilato de etilo (**1J**).



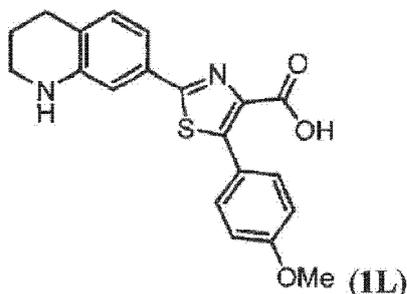
A 1-(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etanona (**1G**) (1,24 g, 4,12 mmol), 2-bromo-5-clorotiazol-4-carboxilato de etilo (**1I**) (1,12 g, 4,12 mmol), cloruro de litio (0,52 g, 12,4 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,476 g, 0,412 mmol), y carbonato de cesio (4,03 g, 12,4 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (30 mL) y agua (10 mL). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos. Se calentó a 100°C la mezcla de reacción y se agitó durante una noche. Se enfrió hasta t.a. la mezcla de reacción, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite, y se concentró bajo presión reducida. Al residuo bruto se añadieron EtOAc y agua. Se separaron las capas, se extrajo con EtOAc la capa acuosa, y se lavaron los extractos orgánicos combinados secuencialmente con agua y con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 80% de EtOAc en hexanos para proporcionar 0,505 g (34%) del producto deseado 2-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-clorotiazol-4-carboxilato de etilo (**1J**): LC/MS (APCI): m/z 365,3 (M+H).

Paso 11: Preparación de 2-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(4-metoxifenil)thiazol-4-carboxilato de etilo (**1K**).



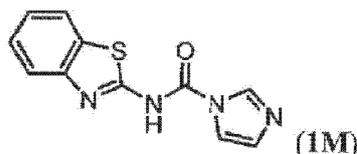
A 2-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-clorotiazol-4-carboxilato de etilo (**1J**) (0,450 g, 1,23 mmol), ácido 4-metoxifenilborónico (0,281 g, 1,85 mmol), cloruro de litio (0,157 g, 3,70 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,142 g, 0,12 mmol), y carbonato de cesio (1,2 g, 3,70 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (20 mL) y agua (10 mL). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos. Se calentó a 100°C la mezcla de reacción, y se agitó durante la noche. Se enfrió hasta t.a. la mezcla de reacción, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 80% de EtOAc en hexanos para proporcionar 0,483 g (90%) del producto deseado 2-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(4-metoxifenil)thiazol-4-carboxilato de etilo (**1K**): LC/MS (APCI): m/z 436,8 (M+H).

Paso 12: Preparación de ácido 5-(4-metoxifenil)-2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxílico (**1L**).



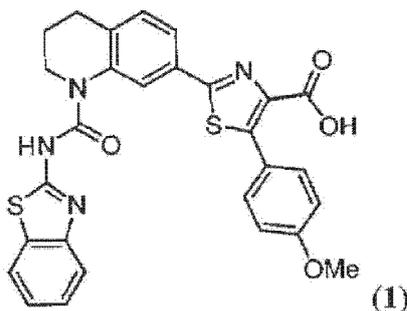
5 A 2-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(4-metoxifenil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**1K**) (0,483 g, 1,11 mmol) y KOH (1,24 g, 22,1 mmol) se añadieron MeOH (10 mL) y agua (45 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 55°C y se agitó durante 48 horas. La reacción se controló por LCMS. A la mezcla de reacción se añadió (0,5 g, 8,9 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 55°C y se agitó durante 24 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta t.a. y se concentró bajo presión reducida. Al residuo bruto se añadieron EtOAc y agua. Se separaron las capas, se acidificó el extracto acuoso a ~pH 6 con HCl 1N, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados orgánicos se lavaron secuencialmente con agua y con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 0,350 g (86%) del producto deseado ácido 5-(4-metoxifenil)-2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxílico (**1L**): LC/MS (APCI): m/z 367,0 (M+H).

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



15 A CDI (1,6 g, 10 mmol) en acetonitrilo (30 mL) se añadió lentamente 2-aminobenzotiazol (1,0 g, 6,6 mmol) y se dejó en agitación a t.a. durante 48 horas. Se filtró la mezcla de reacción, se lavó con acetonitrilo, y se secó para proporcionar 1,44 g (88%) del producto deseado *N*-(benzo[*d*]tiazol-2-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (**1M**): LC/MS (APCI): m/z 245,1 (M+H).

Paso 14: Preparación del compuesto del título ácido 2-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoi)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(4-metoxifenil)tiazol-4-carboxílico (**1**).

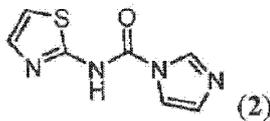


20 El compuesto del título ácido 2-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoi)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(4-metoxifenil)tiazol-4-carboxílico (**1**) se preparó mediante el procedimiento siguiente: A ácido 5-(4-metoxifenil)-2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxílico (**1L**) (0,070 g, 0,19 mmol) y *N*-(benzo[*d*]tiazol-2-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (**1M**) (0,051 g, 0,21 mmol) se añadió DMF (2 mL). La mezcla de reacción se dejó en agitación a t.a. durante una noche. A la mezcla de reacción se añadieron EtOAc y agua. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua y con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase invertida para proporcionar 0,028 g (27%) del producto deseado ácido 2-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoi)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(4-metoxifenil)tiazol-4-carboxílico (**1**): LC/MS (APCI): m/z 543,1 (M+H).

30

Ejemplo 2

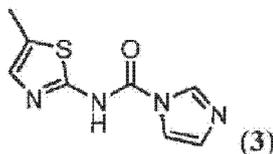
Síntesis de *N*-(tiazol-2-il)-1*H*-1-carboxamida (**2**):



- 5 El compuesto del título *N*-(tiazol-2-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (**2**) se preparó mediante el procedimiento siguiente: se preparó *N*-(tiazol-2-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (**2**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, salvo porque se utilizó 2-aminotiazol en lugar de 2-aminobenzotiazol en el Paso 13 del Ejemplo 1. LC/MS (APCI): *m/z* 195,0 (M+H).

Ejemplo 3

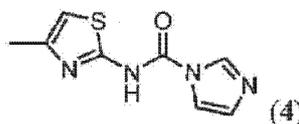
Síntesis de *N*-(5-metiltiazol-2-il)-1*H*-1-carboxamida.



- 10 El compuesto del título *N*-(5-metiltiazol-2-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (**3**) se preparó mediante el procedimiento siguiente: se preparó *N*-(5-metiltiazol-2-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (**3**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, salvo porque se utilizó 2-amino-5-metiltiazol en lugar de 2-aminobenzotiazol en el Paso 13 del Ejemplo 1. LC/MS (APCI): *m/z* 209,2 (M+H).

Ejemplo 4

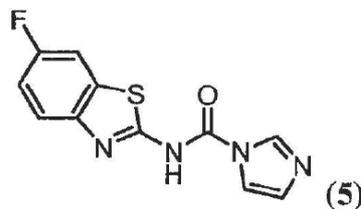
Síntesis de *N*-(4-metiltiazol-2-il)-1*H*-1-carboxamida.



- 15 El compuesto del título *N*-(4-metiltiazol-2-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (**4**) se preparó mediante el procedimiento siguiente: se preparó *N*-(4-metiltiazol-2-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (**4**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, salvo porque se utilizó 2-amino-4-metiltiazol en lugar de 2-aminobenzotiazol en el Paso 13 del Ejemplo 1. LC/MS (APCI): *m/z* 208,9 (M+H).

Ejemplo 5

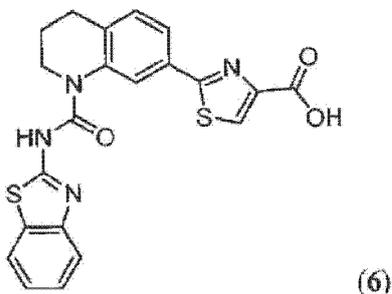
Síntesis de *N*-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-1*H*-1-carboxamida (**5**).



- 25 El compuesto del título *N*-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (**5**) se preparó mediante el procedimiento siguiente: se preparó *N*-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (**5**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, salvo porque se utilizó 2-amino-6-fluorobenzotiazol en lugar de 2-aminobenzotiazol en el Paso 13 del Ejemplo 1.

Ejemplo 6

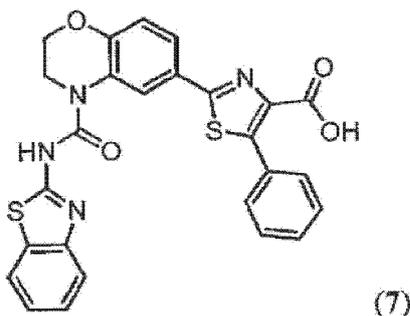
Síntesis de ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxílico (**6**).



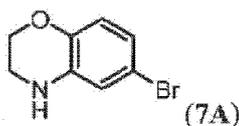
- 5 El compuesto del título ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxílico (**6**) se preparó mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxílico (**6**) siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1, salvo porque se utilizó 2-bromotiazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 2-bromo-5-clorotiazol-4-carboxilato de etilo (**11**) en la Etapa 10 del Ejemplo 1. LC/MS (APCI): m/z 437,51 (M+H).

Ejemplo 7

- 10 Síntesis de ácido 2-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-feniltiazol-4-carboxílico (**7**):



Paso 1: Preparación de 6-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (**7A**)



- 15 Se disolvió 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (10,0 g, 43,8 mmol) en tetrahidrofurano (180 mL). Se añadió a la disolución, a t.a., tetrahidroaluminato de litio (2,5 g, 66 mmol). Después se agitó la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno hasta que la TLC indicó que la reacción se había completado (aprox. 12 horas). Se vertió la mezcla de reacción en una mezcla saturada de sal de Rochelle (tartrato de potasio y sodio) y éter dietílico y se agitó vigorosamente hasta que las fases se separaron. Se extrajo con EtOAc (70 mL) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 8,3 g (88%) del producto deseado 6-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (**7A**), que se empleó sin purificación adicional.
- 20

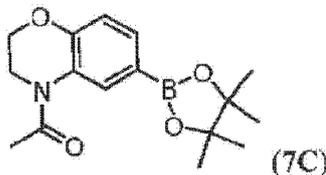
Paso 2: Preparación de 1-(6-bromo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)etanona (**7B**)



- 25 Se tomó 6-bromo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (**7A**) (2,5 g, 11,7 mmol) en DCM (100 mL) y se trató con TEA (4,07 mL, 29,2 mmol) seguido por Ac₂O (2,75 mL, 29,2 mmol). Se añadió 4-DMAP (0,285 g, 2,34 mmol) y se agitó la

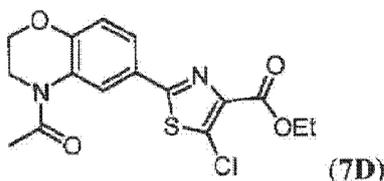
mezcla de reacción a t.a. durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de EtOAc en hexanos para proporcionar 2,62 g (87%) del compuesto deseado 1-(6-bromo-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-4(3*H*)-il)etanona (**7B**).

Paso 3: Preparación de 1-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-4(3*H*)-il)etanona (**7C**)



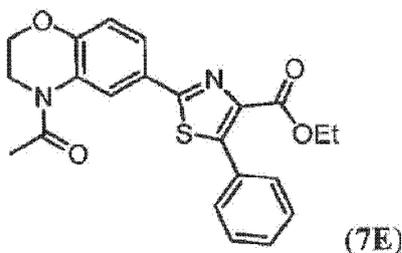
5 Se preparó 1-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-4(3*H*)-il)etanona (**7C**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, salvo porque se utilizó 1-(6-bromo-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-4(3*H*)-il)etanona (**7B**) en lugar de 1-(7-bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)etanona (**1F**) en el Paso 7 del Ejemplo 1. LC/MS (APCI): *m/z* 303,1 (M+H).

10 Paso 4: Preparación de 2-(4-acetil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-5-clorotiazol-4-carboxilato de etilo (**7D**)



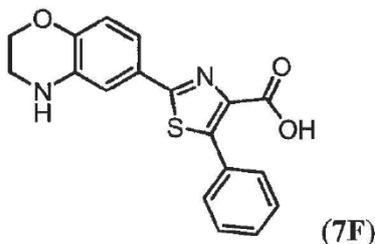
15 Se preparó 2-(4-acetil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-5-clorotiazol-4-carboxilato de etilo (**7D**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, salvo porque se utilizó 1-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-4(3*H*)-il)etanona (**7C**) en lugar de 1-(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)etanona (**1G**) en el Paso 10 del Ejemplo 1. LC/MS (APCI): *m/e* 366,1 (M+H).

Paso 5: Preparación de 2-(4-acetil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-5-feniltiazol-4-carboxilato de etilo (**7E**)



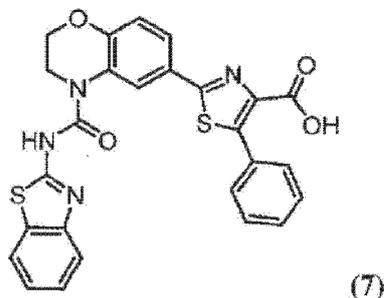
20 Se preparó 2-(4-acetil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-5-feniltiazol-4-carboxilato de etilo (**7E**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, salvo porque se utilizó 2-(4-acetil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-5-clorotiazol-4-carboxilato de etilo (**7D**) en lugar de 2-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-clorotiazol-4-carboxilato de etilo (**1J**) y ácido fenilborónico en lugar de ácido 4-metoxifenilborónico en el Paso 11 del Ejemplo 1. LC/MS (APCI): *m/z* 409,1 (M+H).

Paso 6: Preparación de ácido 2-(3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-5-feniltiazol-4-carboxílico (**7F**)



25 Se preparó ácido 2-(3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-5-feniltiazol-4-carboxílico (**7F**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, salvo porque se utilizó 2-(4-acetil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-5-feniltiazol-4-carboxilato de etilo (**7E**) en lugar de 2-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(4-metoxifenil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**1K**) en el Paso 12 del Ejemplo 1. LC/MS (APCI): *m/z* 339,0 (M+H).

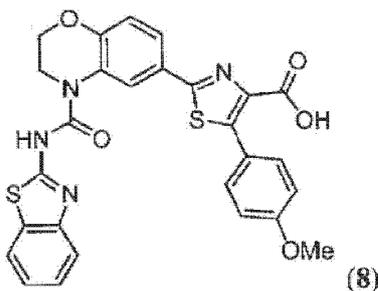
Paso 7: Preparación del compuesto del título ácido 2-(4-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-5-feniltiazol-4-carboxílico (7)



Se preparó el compuesto del título ácido 2-(4-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-5-feniltiazol-4-carboxílico (7) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 2-(4-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-5-feniltiazol-4-carboxílico (7) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, salvo porque se utilizó ácido 2-(3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]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 el Paso 14 del Ejemplo 1. LC/MS (APCI): *m/z* 515,1 (M+H).

Ejemplo 8

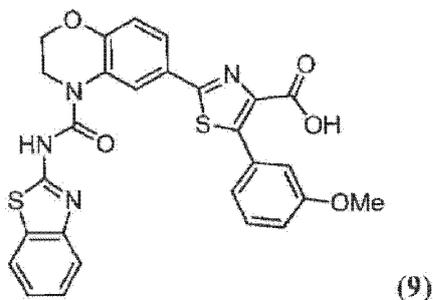
Síntesis de ácido 2-(4-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-5-(4-metoxifenil)tiazol-4-carboxílico (8):



El compuesto del título ácido 2-(4-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-5-(4-metoxifenil)tiazol-4-carboxílico (8) se preparó mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 2-(4-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-5-(4-metoxifenil)tiazol-4-carboxílico (8) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 7, salvo porque se utilizó ácido 4-metoxifenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Paso 5 del Ejemplo 7. LC/MS (APCI): *m/z* 545,1 (M+H).

Ejemplo 9

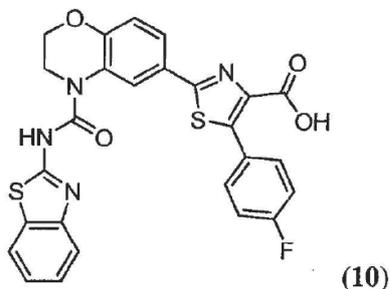
Síntesis de ácido 2-(4-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-5-(3-metoxifenil)tiazol-4-carboxílico (9):



El compuesto del título ácido 2-(4-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-5-(3-metoxifenil)tiazol-4-carboxílico (9) se preparó por el procedimiento siguiente: se preparó ácido 2-(4-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-5-(3-metoxifenil)tiazol-4-carboxílico (9) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 7, salvo porque se utilizó ácido 3-metoxifenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Paso 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][1,4]oxazin-6-il)-5-(4-fluorofenil)tiazol-4-carboxílico (**10**):

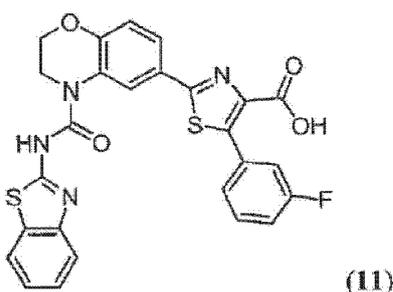


- 5 El compuesto del título ácido 2-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(4-fluorofenil)tiazol-4-carboxílico (**10**) se preparó mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 2-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(4-fluorofenil)tiazol-4-carboxílico (**10**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 7, salvo porque se utilizó ácido 4-fluorofenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Paso 5 del Ejemplo 7. LC/MS (APCI): m/z 533,1 (M+H).

10

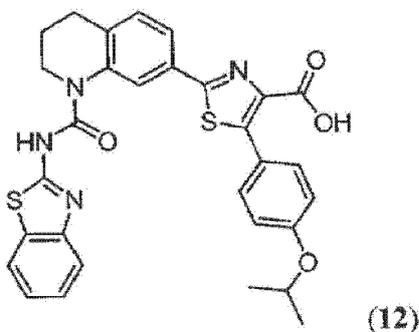
Ejemplo 11

Síntesis de 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 (**11**)



- 15 El compuesto del título 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 (**11**) se preparó mediante el procedimiento siguiente: se preparó 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 (**11**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 7, salvo porque se utilizó ácido 3-fluorofenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Paso 5 del Ejemplo 7. LC/MS (APCI): m/z 533,1 (M+H).

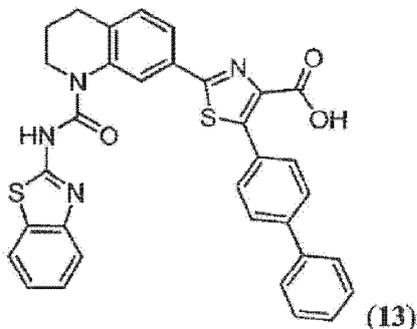
- 20 Ejemplo 12 Síntesis de ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(4-isopropoxifenil)tiazol-4-carboxílico (**12**):



- 25 El compuesto del título ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(4-isopropoxifenil)tiazol-4-carboxílico (**12**) se preparó mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(4-isopropoxifenil)tiazol-4-carboxílico (**12**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, salvo porque se utilizó ácido 4-isopropoxifenilborónico en lugar de ácido 4-metoxifenilborónico en el Paso 11 del Ejemplo 1. LC/MS (APCI): m/z 571,2 (M+H).

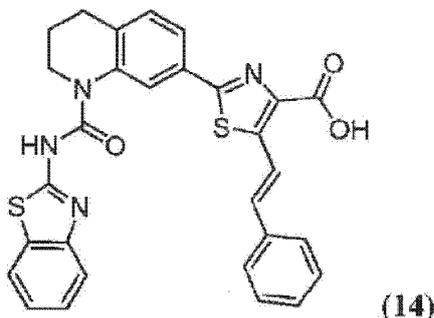
Ejemplo 13

Síntesis de ácido 2-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-(bifenil-4-il)tiazol-4-carboxílico (**13**):



- 5 El compuesto del título ácido 2-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-(bifenil-4-il)tiazol-4-carboxílico (**13**) se preparó mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 2-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-(bifenil-4-il)tiazol-4-carboxílico (**13**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, salvo porque se utilizó ácido 4-bifenilborónico en lugar de ácido 4-metoxifenilborónico en el Paso 11 del Ejemplo 1. LC/MS (APCI): *m/z* 589,1 (M+H).

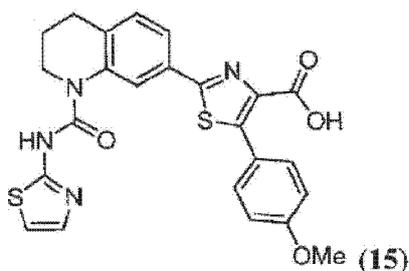
10 **Ejemplo 14**
Síntesis de ácido (E)-2-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-estiril-tiazol-4-carboxílico (**14**):



- 15 El compuesto del título ácido (E)-2-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-estiril-tiazol-4-carboxílico (**14**) se preparó mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido (E)-2-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-estiril-tiazol-4-carboxílico (**14**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, salvo porque se utilizó ácido E-fenilborónico en lugar de ácido 4-metoxifenilborónico en el Paso 11 del Ejemplo 1. LC/MS (APCI): *m/z* 539,1 (M+H).

Ejemplo 15

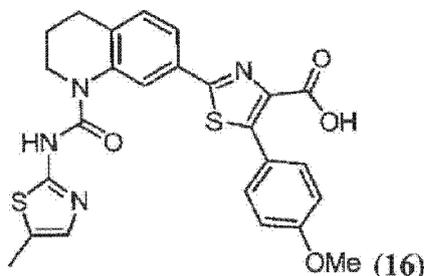
20 Síntesis de ácido 5-(4-metoxifenil)-2-(1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxílico (**15**):



- 25 El compuesto del título ácido 5-(4-metoxifenil)-2-(1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxílico (**15**) se preparó mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 5-(4-metoxifenil)-2-(1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxílico (**15**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, salvo en que se utilizó N-(tiazol-2-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (**2**) en lugar de N-(benzo[*d*]tiazol-2-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (**1M**) en el Paso 14 del Ejemplo 1. LC/MS (APCI): *m/z* 493,1 (M+H).

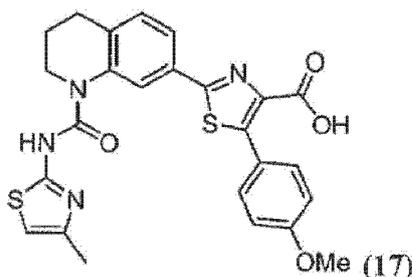
Ejemplo 16

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



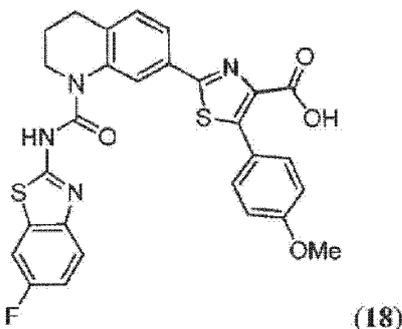
- 5 El compuesto del título ácido 5-(4-metoxifenil)-2-(1-(5-metiltiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxílico (**16**) se preparó mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 5-(4-metoxifenil)-2-(1-(5-metiltiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxílico (**16**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, salvo en que se utilizó N-(5-metiltiazol-2-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (**3**) en lugar de N-(benzo[*d*]tiazol-2-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (**1M**) en el Paso 14 del Ejemplo 1. LC/MS (APCI): m/z 507,1 (M+H).

10 **Ejemplo 17**
Síntesis de ácido 5-(4-metoxifenil)-2-(1-(4-metiltiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxílico (**17**):



- 15 El compuesto del título ácido 5-(4-metoxifenil)-2-(1-(4-metiltiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxílico (**17**) se preparó mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 5-(4-metoxifenil)-2-(1-(4-metiltiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxílico (**17**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, salvo porque se utilizó N-(4-metiltiazol-2-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (**4**) en lugar de N-(benzo[*d*]tiazol-2-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (**1M**) en el Paso 14 del Ejemplo 1. LC/MS (APCI): m/z 507,1 (M+H).

20 **Ejemplo 18**
Síntesis de ácido 2-(1-(6-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(4-metoxifenil)tiazol-4-carboxílico (**18**):

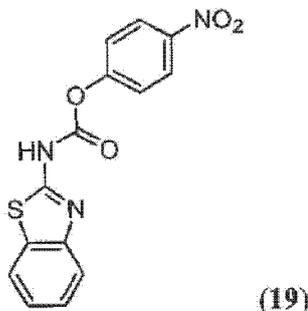


- 25 El compuesto del título ácido 2-(1-(6-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(4-metoxifenil)tiazol-4-carboxílico (**18**) se preparó mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 2-(1-(6-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(4-metoxifenil)tiazol-4-carboxílico (**18**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, salvo porque se utilizó N-(6-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (**5**) en lugar de N-(benzo[*d*]tiazol-2-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (**1M**) en el Paso 14 del Ejemplo 1. LC/MS (APCI): m/z 507,1 (M+H).

imidazol-1-carboxamida (**5**) en lugar de N-(benzo[d]tiazol-2-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (**1M**) en el Paso 14 del Ejemplo 1. LC/MS (APCI): m/z 561,1 (M+H).

Ejemplo 19

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



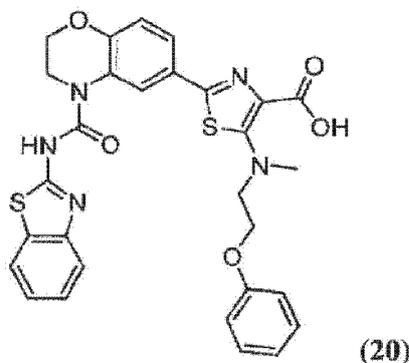
5

10

El compuesto del título benzo[d]tiazol-2-ilcarbamato de 4-nitrofenilo (**19**) se preparó mediante el procedimiento siguiente: a 2-aminobenzotiazol (5,0 g, 30 mmol) se añadió DCM (36 mL) y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 15 minutos. Después se añadió cloroformiato de *p*-nitrofenilo (6,64 g, 33 mmol) en DCM (60 mL), seguido de piridina (2,66 mL, 33 mmol) en DCM (36 mL). Se agitó la mezcla de reacción y se dejó calentar hasta t.a. durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción, se lavó con DCM, y se secó para proporcionar 9,22 g (90%) del producto deseado benzo[d]tiazol-2-ilcarbamato de 4-nitrofenilo (**19**): LC/MS (APCI): m/z 316,0 (M+H).

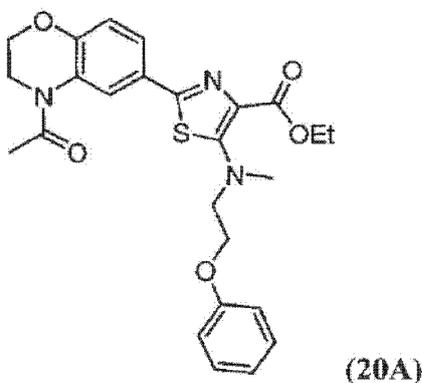
Ejemplo 20

Síntesis de ácido 2-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoyl)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-5-(metil-(2-fenoxietil)-amino)tiazol-4-carboxílico (**20**):



15

Paso 1: Preparación de 2-(4-acetil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-5-(metil-(2-fenoxietil)amino)tiazol-4-carboxilato de etilo (**20A**).

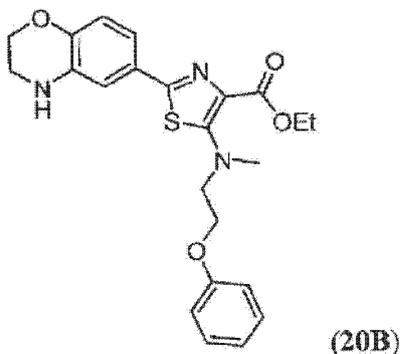


20

A 2-(4-acetil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-5-clorotiazol-4-carboxilato de etilo (**7D**) (0,15 g, 0,41 mmol) y metil-(2-fenoxi-etil)-amina (1,24 g, 8,1 mmol) se añadió DMF (10 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 70°C durante 48 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta t.a. y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el

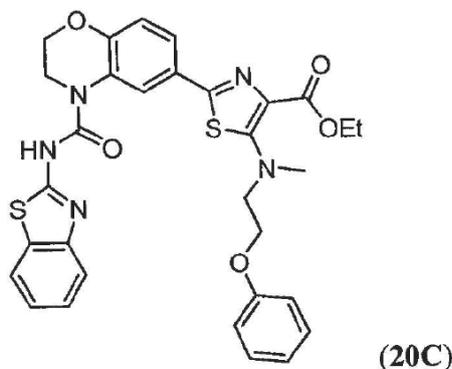
residuo bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 80% de EtOAc en hexanos para proporcionar 0,102 g (52%) del producto deseado 2-(4-acetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(metil-(2-fenoxietil)amino)tiazol-4-carboxilato de etilo (**20A**): LC/MS (APCI): m/z 482,1 (M+H).

- 5 Paso 2: Preparación de 2-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(metil-(2-fenoxietil)amino)tiazol-4-carboxilato de etilo (**20B**).



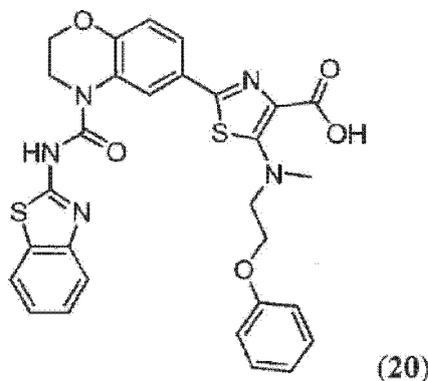
- 10 A 2-(4-acetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(metil-(2-fenoxietil)amino)tiazol-4-carboxilato de etilo (**20A**) (0,102 g, 0,212 mmol) se añadió etanol (4 mL) y HCl 6N (6 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 60°C y se agitó durante 8 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase hasta t.a. A la mezcla de reacción se añadieron EtOAc y bicarbonato de sodio saturado. Se separaron las capas y se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 0,079 g (85%) del producto deseado de 2-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(metil-(2-fenoxietil)amino)tiazol-4-carboxilato de etilo (**20B**): LC/MS (APCI): m/z 440,1 (M+H).
- 15

Paso 3: Preparación de 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-carboxilato de etilo (**20C**).



- 20 A 2-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(metil-(2-fenoxietil)amino)tiazol-4-carboxilato de etilo (**20B**) (0,150 g, 0,34 mmol) y benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoato de 4-nitrofenilo (**19**) (0,349 g, 0,11 mmol) se añadió acetonitrilo (10 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 85°C y se agitó durante 8 horas. A continuación, se calentó la mezcla de reacción a 70°C y se agitó durante una noche. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase hasta t.a. y se concentró bajo presión reducida. Al concentrado se añadieron EtOAc y agua, y se filtró. Se separaron las capas del filtrado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua y con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 0,21 g (cuantitativo) de 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-carboxilato de etilo (**20C**): LC/MS (APCI): m/z 616,3 (M+H).
- 25

Paso 4: Preparación del compuesto del título ácido 2-(4-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-5-(metil-(2-fenoxietil)-amino)tiazol-4-carboxílico (**20**).



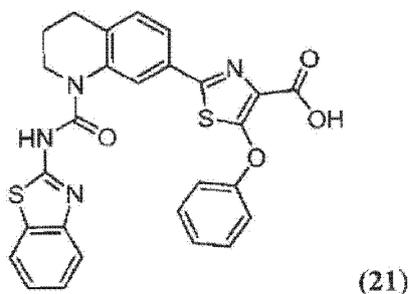
5 El compuesto del título ácido 2-(4-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-5-(metil-(2-fenoxietil)-amino)tiazol-4-carboxílico (**20**) se preparó mediante el procedimiento siguiente: a 2-(4-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-5-(metil-(2-fenoxietil)amino)tiazol-4-carboxilato de etilo (**20C**) (0,210 g, 0,34 mmol) y KOH (0,1 g, 1,8 mmol) se añadieron MeOH (2 mL) y agua (5 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 55°C y se agitó durante 24 horas. Se controló por LCMS la reacción. A la mezcla de reacción se añadió (0,1 g, 1,8 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 55°C y se agitó durante 24 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta t.a. y se concentró bajo presión reducida. Al residuo bruto se añadieron EtOAc y agua. Se separaron las capas y se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua y con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase invertida para proporcionar 0,015 g (8%) del producto deseado ácido 2-(4-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-5-(metil-(2-fenoxietil)-amino)tiazol-4-carboxílico (**20**): LC/MS (APCI): m/z 588,1 (M+H).

10

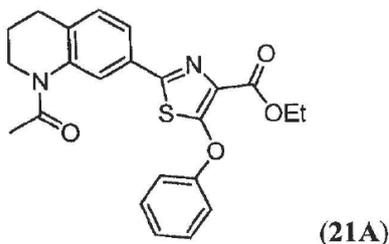
15

Ejemplo 21

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



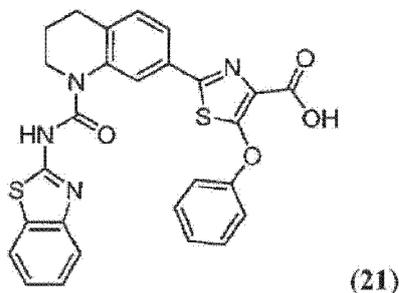
Paso 1: Preparación de 2-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-fenoxitiazol-4-carboxilato de etilo (**21A**).



20 A 2-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-clorotiazol-4-carboxilato de etilo (**1J**) (0,250 g, 0,69 mmol), fenol (0,129 g, 1,4 mmol), y KOH (0,284 g, 2,1 mmol) se añadió DMF (10 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 70°C durante 72 horas. Se enfrió hasta t.a. la mezcla de reacción y se diluyó con EtOAc y agua. Se separaron las capas y se extrajo con EtOAc la capa acuosa. Se lavaron secuencialmente los extractos orgánicos combinados con agua y con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 80% de EtOAc en hexanos para proporcionar 0,208 g (72%) de 2-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-fenoxitiazol-4-carboxilato de etilo (**21A**): LC/MS (APCI): m/z 424,0 (M+H).

25

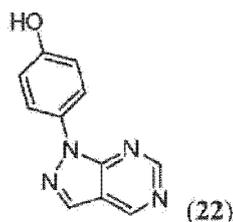
Paso 2: Preparación del compuesto del título ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-fenoxitiazol-4-carboxílico (**21**).



5 El compuesto del título ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-fenoxitiazol-4-carboxílico (**21**) se preparó mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-fenoxitiazol-4-carboxílico (**21**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Paso 12 y el Paso 14 del Ejemplo 1. LC/MS (APCI): m/z 529,1 (M+H).

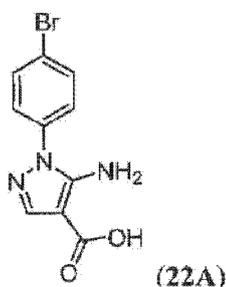
Ejemplo 22

Síntesis de 4-(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)fenol (**22**):



10

Paso 1: Preparación de ácido 5-amino-1-(4-bromofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (**22A**).

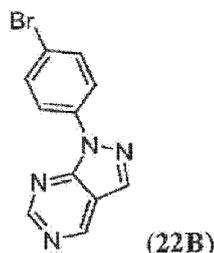


15

20

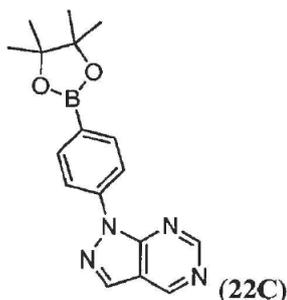
Se hizo refluir durante 5 horas una mezcla de (Z)-2-ciano-3-etoxiacrilato de etilo (2,099 g, 12,41 mmol), hidrocloreto de 4-bromofenilhidrazina (2,76 g, 12,41 mmol) y Na₂CO₃ (0,789 g, 7,44 mmol) en etanol (30 mL), y se concentró ligeramente bajo presión reducida. Se separó por filtración el precipitado, se enjuagó con éter, y se secó para proporcionar el éster. Se disolvió el éster en THF (5 mL) y MeOH (25 mL). A la mezcla de reacción se añadió NaOH al 10% (154 mL). Se agitó la mezcla resultante a 50°C durante una noche, y se concentró. Se añadió una pequeña cantidad de agua y se neutralizó la solución resultante con HCl hasta pH 6. Se separó el precipitado blanco, se lavó con agua, y se secó para proporcionar el compuesto deseado ácido 5-amino-1-(4-bromofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (**22A**): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*D*₆) ppm 12,09 (1H, s), 7,72 (2H, d), 7,52 (2H, d), 6,35 (2H, s).

Paso 2: Preparación de 1-(4-bromofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (**22B**).



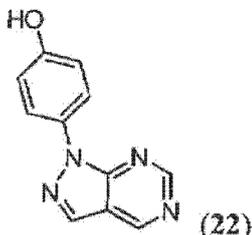
5 A una disolución de 1,3,5-triazina (0,575 g, 7,09 mmol) y ácido 5-amino-1-(4-bromofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (**22A**) (2 g, 7,09 mmol) en DMSO (30 mL) se añadió trifluoruro de boro eterato (1,08 mL, 8,51 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 120°C durante 20 horas, se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH al 1% y con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. Se trituró el residuo con una pequeña cantidad de EtOAc y se separó el precipitado para proporcionar el producto deseado 1-(4-bromofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (**22B**): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO D₆) δ ppm 9,47 (1H, s), 9,16 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,22 (2H, d), 7,80 (2H, d).

Paso 3: Preparación de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (**22C**).



10 Se purgó con nitrógeno una mezcla de 1-(4-bromofenil)-1*H*-pirazolo[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), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (74,2 mg, 0,091 mmol) y acetato de potasio (535 mg, 5,45 mmol) en DMSO (15 mL), y después se calentó a 80°C durante una noche. Se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 20% de EtOAc en DCM para proporcionar el compuesto deseado 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (**22C**). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9,49 (1H, s), 9,20 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,33 (2H, d), 7,90 (2H, d), 1,33 (12H, s).

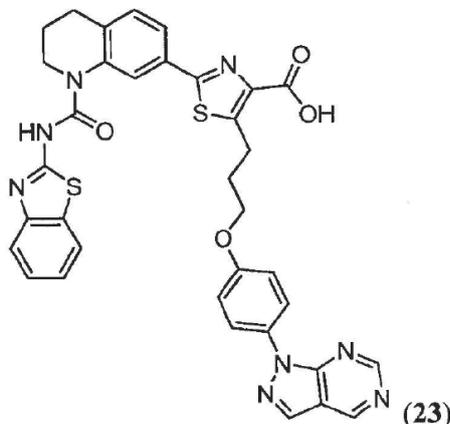
Paso 4: Preparación del compuesto del título 4-(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)fenol (**22**).



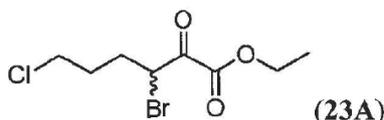
20 El compuesto del título 4-(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)fenol (**22**) se preparó mediante el procedimiento siguiente: A una disolución de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (**22C**) (100 mg, 0,31 mmol) en THF (5 mL) se añadieron NaOH (0,248 mL, 0,621 mmol) y peróxido de hidrógeno (0,048 mL, 0,466 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en agua (8 mL). La solución acuosa se acidificó con HCl diluido. Se separó el precipitado blanco, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título 4-(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)fenol (**22**). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9,75 (1H, s), 9,44 (1H, s), 9,09 (1H, s), 8,59 (1H, s), 7,82-7,99 (2H, m), 6,83-7,05 (2H, m).

Ejemplo 23

Síntesis de ácido 5-(3-(4-(1*H*-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 (**23**):

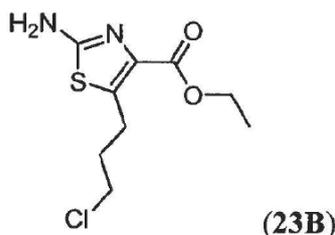


5 Paso 1: Preparación de 3-bromo-6-cloro-2-oxohexanoato de etilo (**23A**).



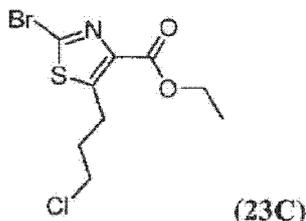
10 Se trató con bromo (0,85 mL, 16,5 mmol) 6-cloro-2-oxohexanoato de etilo (2,9 g, 15 mmol) en tetracloruro de carbono (30 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con disolución de Na₂S₂O₃, con agua y con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de EtOAc en hexanos para proporcionar (95%) del producto deseado 3-bromo-6-cloro-2-oxohexanoato de etilo (**23A**) en forma de un aceite de color amarillo pálido: ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,25 (1H, dd), 4,29 (2H, q), 3,71 (2H, t), 2,16 (1H, m), 1,91 (1H, m), 1,29 (3H, t).

Paso 2: Preparación de 2-amino-5-(3-cloropropil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**23B**).



15 A una disolución de 3-bromo-6-cloro-2-oxohexanoato de etilo (**23A**) (0,845 g, 3,11 mmol) en acetona (6 mL) se añadió tiourea (0,284 g, 3,73 mmol) y se hizo refluir durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, se añadieron EtOAc y hexanos en una proporción de 1:9, y se agitó durante 1 hora. Se añadió acetona para disolver el material y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 0,718 g (93%) del producto deseado 2-amino-5-(3-cloropropil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**23B**): LC/MS (APCI): *m/z* 249,5 (M+H).

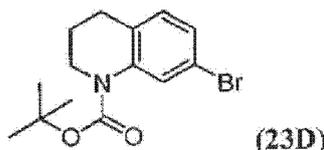
20 Paso 3: Preparación de 2-bromo-5-(3-cloropropil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**23C**).



Se calentó ligeramente 2-amino-5-(3-cloropropil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**23B**) (3,3 g, 13 mmol) en acetonitrilo

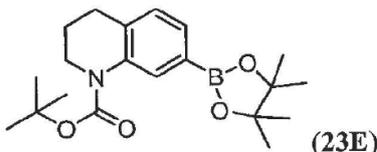
(15 mL) para disolver el material de partida. Se añadió nitrito de *terc.*-butilo (2,05 g, 19,9 mmol) y se agitó la reacción durante 10 minutos. Después se añadió a la mezcla de reacción bromuro de cobre(II) (5,04 g, 22,6 mmol). Se calentó la reacción a 80°C y se agitó durante 2 horas. Se añadieron DCM y HCl 1N, se separaron las capas, y se extrajo la capa acuosa 3 veces con DCM. Se extrajeron con salmuera los extractos orgánicos, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 60% de EtOAc en hexano para proporcionar 1,45 g (35%) del producto deseado 2-bromo-5-(3-cloropropil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**23C**): LC/MS (APCI): m/z 313,8 (M+H).

Paso 4: Preparación de 7-bromo-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxilato de *terc.*-butilo (**23D**)



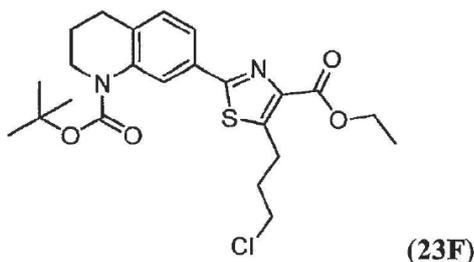
10 Se combinaron 7-bromo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**1E**) (1,0 g, 4,7 mmol) y dicarbonato de di-*terc.*-butilo (3,1 g, 14 mmol) y se calentó a 100°C durante 1 hora. Se enfrió hasta t.a. y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 25% de EtOAc en hexanos para proporcionar 1,46 g (99%) del compuesto deseado 7-bromo-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxilato de *terc.*-butilo (**23D**).

15 Paso 5: Preparación de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxilato de *terc.*-butilo (**23E**)



20 Se preparó 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxilato de *terc.*-butilo (**23E**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, salvo porque se utilizó 7-bromo-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxilato de *terc.*-butilo etilo (**23D**) en lugar de 1-(7-bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etanona (**1F**) en el Paso 7 del Ejemplo 1.

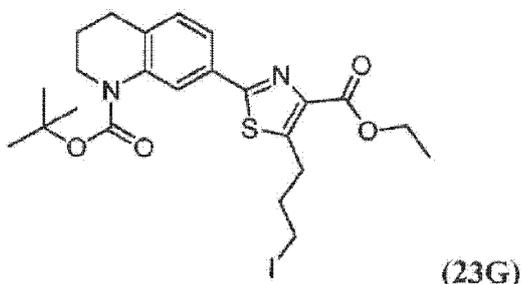
Paso 6: Preparación de 2-(1-(*terc.*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(3-cloropropil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**23F**).



25 Se disolvió 2-bromo-5-(3-cloropropil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**23C**) (0,790 g, 2,5 mmol) en dioxano, y se añadió 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxilato de *terc.*-butilo (**23E**) (0,910 g, 2,5 mmol) seguido de cloruro de litio (0,320 g, 7,6 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,290 g, 0,25 mmol), carbonato de cesio (2,5 g, 7,6 mmol) y agua. Se transfirió todo ello a un tubo hermético, se hizo vacío en la reacción, se barrió con nitrógeno y se calentó a 100°C durante la noche. Se filtró la reacción a través de Celite, se eluyó con EtOAc, se concentró bajo presión reducida, y se cargó en seco sobre sílice. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de EtOAc en hexanos para proporcionar 0,943 g (80%) del producto deseado 2-(1-(*terc.*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(3-cloropropil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**23F**): LC/MS (APCI): m/z 466,1 (M+H).

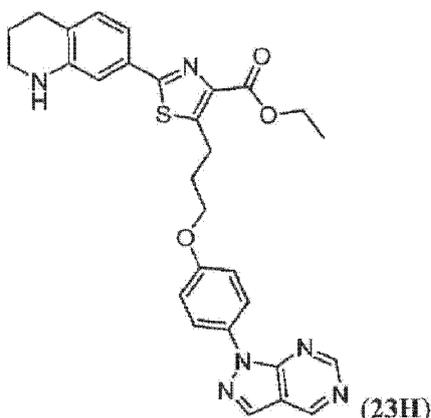
30

Paso 7: Preparación de 2-(1-(*tert.*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-(3-yodopropil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**23G**).



5 Se disolvió 2-(1-(*tert.*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-(3-cloropropil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**23F**) (0,943 g, 2,02 mmol) en acetonitrilo (10 mL). A esta mezcla de reacción se añadió NaI (0,309 g, 2,06 mmol) y se calentó a 80°C. Se agitó la reacción durante 48 horas. Se filtró la reacción y se concentró bajo presión reducida. Se disolvió el material bruto en EtOAc, se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 0,370 g (97%) del producto deseado 2-(1-(*tert.*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-(3-yodopropil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**23G**): LC/MS (APCI): m/z 557,2 (M+H).

10 Paso 8: Preparación de 5-(3-(4-(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (**23H**).

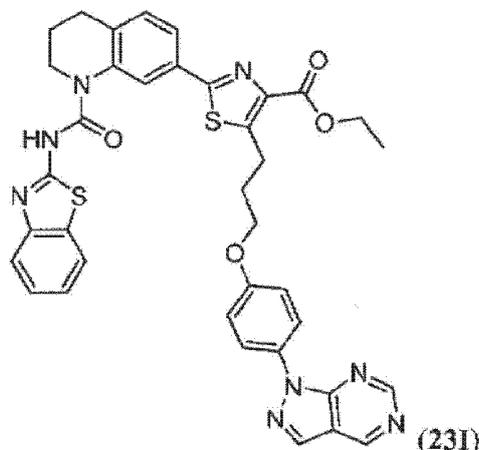


15 A NaH (10 mg, 0,43 mmol) y 4-(1*H*-pirazolo [3,4-*d*]pirimidin-1-il)fenol (**22**) (100 mg, 0,47 mmol) se añadió DMF (1 mL) y se agitó bajo nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió 2-(1-(*tert.*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-(3-yodopropil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**23G**) (240 mg, 0,43 mmol) en DMF (2 mL) a la mezcla de reacción y después se agitó a t.a. durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó secuencialmente con NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. LC/MS (APCI): m/z 641,3 (M+H).

20 Se disolvió el material en DCM:TFA 1:1 y se agitó durante 90 minutos. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, se disolvió en EtOAc, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. Se cargó en seco sobre sílice el material bruto y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 70% de EtOAc en hexanos para proporcionar 93 mg (40%) del producto deseado 5-(3-(4-(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (**23H**): LC/MS (APCI): m/z 541,2 (M+H).

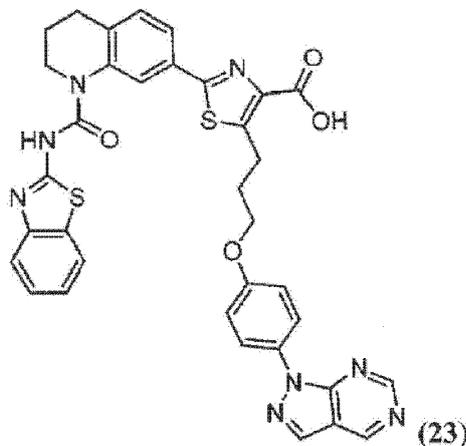
25

Paso 9: Preparación de 5-(3-(4-(1*H*-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-carboxilato de etilo (**23I**).



5 Se preparó 5-(3-(4-(1*H*-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-carboxilato de etilo (**23I**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, salvo porque se utilizó 5-(3-(4-(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (**23H**) en lugar de ácido 5-(4-metoxifenil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxílico (**1L**) en el Paso 14 del Ejemplo 1. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó con agua y MeOH para proporcionar el producto deseado 5-(3-(4-(1*H*-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-carboxilato de etilo (**23I**) que se utilizó sin purificación adicional. LC/MS (APCI): *m/z* 717,6 (M+H).

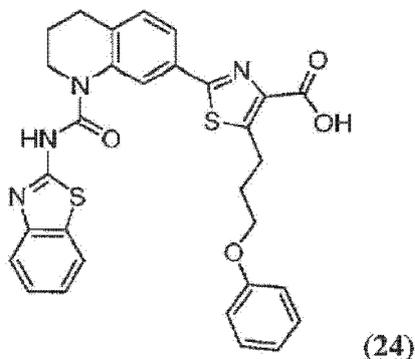
Paso 10: Preparación del compuesto del título ácido 5-(3-(4-(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)-2-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxílico (**23**).



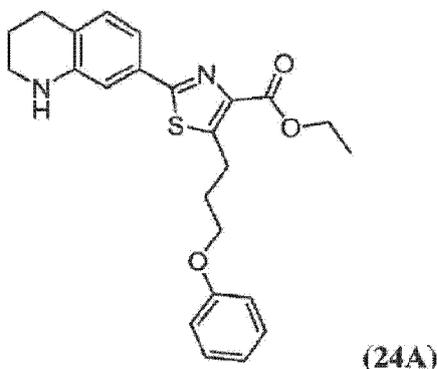
15 Se preparó el compuesto del título ácido 5-(3-(4-(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)-2-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxílico (**23**) mediante el procedimiento siguiente: a 5-(3-(4-(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)-2-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (**23I**) (120 mg, 0,17 mmol) se añadió MeOH y THF. Se disolvió en agua LiOH (20 mg, 0,85 mmol) y se añadió a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla de reacción y se calentó a 60°C durante dos horas. Se enfrió la reacción y se introdujo en un refrigerador durante una noche. Se transfirió el precipitado a un tubo de centrifuga y se centrifugó a 17.000 rpm. Se lavó con agua el precipitado. A continuación, se añadió el precipitado a acetonitrilo y agua y se liofilizó para proporcionar 69 mg (59%) del producto deseado ácido 5-(3-(4-(1*H*-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 (**23**): ¹H-NMR (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**):

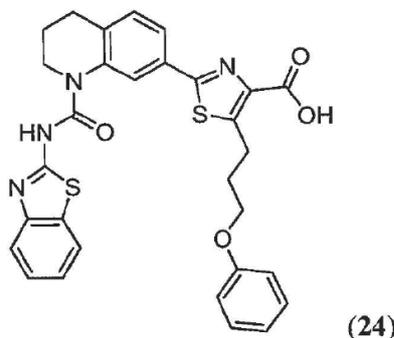


5 Paso 1: Preparación de 5-(3-fenoxipropil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (**24A**).



- 10 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 añadió DMF (1 mL). Después de 5 minutos se añadió 2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-(3-yodopropil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**23G**) (129 mg, 0,23 mmol) en DMF (1 mL) a la mezcla de reacción y se agitó a t.a. durante 72
- 15 horas. Se controló la reacción mediante LCMS y quedaba material de partida. Se añadió a la mezcla de reacción K_2CO_3 (32 mg, 0,23 mmol) y fenol (28 mg, 0,30 mmol) y se agitó a t.a. durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 50 mg como una mezcla de material de partida y producto. A DMF (1 mL) se añadió NaH (4 mg) y fenol (13 mg) y se agitó durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió el material aislado (50 mg) como una
- 20 mezcla de material de partida y producto y se dejó en agitación a t.a. durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 22 mg del producto deseado.
- Se disolvió el material en DCM:TFA 1:1 y se agitó durante 90 minutos. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para proporcionar el producto deseado 5-(3-fenoxipropil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (**24A**): LC/MS (APCI): m/z 423,2 (M+H).

Paso 2: Preparación del compuesto del título ácido 2-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(3-fenoxipropil)tiazol-4-carboxílico (**24**).

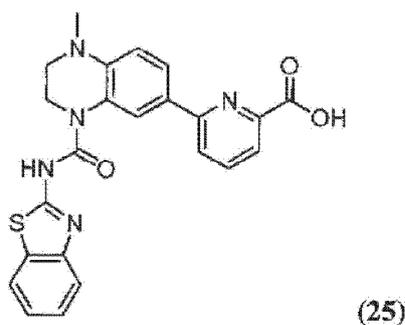


5 Se preparó el compuesto del título ácido 2-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(3-fenoxipropil)tiazol-4-carboxílico (**24**) mediante el procedimiento siguiente: a 5-(3-fenoxipropil)-2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (**24A**) (18 mg, 0.042 mmol) y N-(benzo[*d*]tiazol-2-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (**1M**) (10 mg, 0.042 mmol) se añadió DMF (2 mL) y se agitó a t.a. durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó secuencialmente con NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(3-fenoxipropil)tiazol-4-carboxilato de etilo. LC/MS (APCI): m/z 599,5 (M+H).

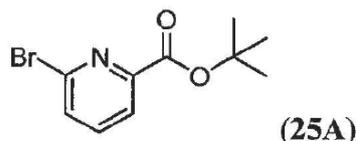
10 A 2-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(3-fenoxipropil)tiazol-4-carboxilato de etilo en MeOH y THF 1:1 (2 mL) se añadió LiOH (5 mg, 0.21 mmol) disuelto en agua (2 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. A este material bruto se añadió agua y MeOH y se dejó reposar durante una noche. Se filtró el precipitado resultante y se lavó con agua. A este sólido se añadió agua y acetonitrilo y se liofilizó para proporcionar 12 mg del producto deseado ácido 2-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(3-fenoxipropil)tiazol-4-carboxílico (**24**). ¹H-NMR (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).

20 Ejemplo 25

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

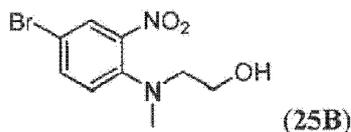


Paso 1: Preparación de 6 bromopicolinato de *terc.*-butilo (**25A**).



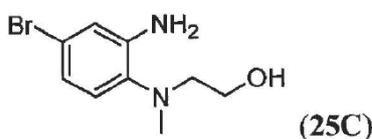
25 Se añadió en porciones cloruro de *p*-toluenosulfonilo (9,0 g, 47,2 mmol) a una mezcla de ácido 2-bromo-picolínico (4,02 g, 19,9 mmol) en *terc.*-butanol (36 mL) y piridina (10,8 mL, 134 mmol) a 0°C, y se agitó la mezcla a t.a. durante 14 horas. Se añadió lentamente una disolución acuosa de bicarbonato de sodio. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar 4,04 g (79%) del producto deseado 6 bromopicolinato de *terc.*-butilo (**25A**): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (1H, dd), 7,64 (2H, m), 1,62 (9H, s).

Paso 2: Preparación de 2-((4-bromo-2-nitrofenil)(metil)amino)etanol (**25B**).



5 Se calentaron a 60°C durante 1,5 horas 5-bromo-2-fluoro-nitrobenzono (5,0 g, 22,7 mmol), 2-(metilamino)etanol (4,26 g, 56,8 mmol) y K₂CO₃ (9,4 g, 68,1 mmol) en DMF (20 mL), se enfrió hasta t.a., se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con agua y con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 6,98 g (100%) del producto deseado 2-((4-bromo-2-nitrofenil)(metil)amino)etanol (**25B**): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (1H, d), 7,51 (1H, dd), 7,10 (1H, d), 3,77 (2H, t), 3,39 (2H, t), 2,83 (3H, s).

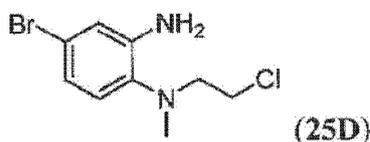
Paso 3: Preparación de 2-((2-amino-4-bromofenil)(metil)amino)etanol (**25C**).



10 Se calentó a reflujo durante 0,5 horas hierro (1,5 g, 26,2 mmol) y cloruro de amonio (0,39 g, 1,0 eq) en agua (8 mL). Se añadió lentamente 2-((4-bromo-2-nitrofenil)(metil)amino)etanol (**25B**) (2,0 g, 7,27 mmol). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 14 horas, se enfrió hasta t.a., se diluyó con agua y EtOAc y se filtró a través de Celite. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EP:EtOAc de 60:40 a 40:60, para proporcionar 1,36 g (76%) del producto deseado 2-((2-amino-4-bromofenil)(metil)amino)etanol (**25C**): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,92-6,82 (3H, m), 3,68 (2H, t), 3,04 (2H, t), 2,70 (3H, s).

15

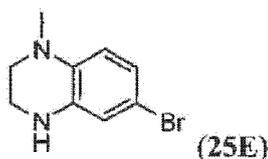
Paso 4: Preparación de 4-bromo-N¹-(2-cloroetil)-N¹-metilbenceno-1,2-diamina (**25D**).



20 Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,78 g, 6,74 mmol) a una disolución 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. Se dejó que la mezcla se calentase hasta t.a. y se agitó durante 1 hora. Después, se calentó la mezcla a 35°C durante 2,5 horas, se concentró, se diluyó con NaOH 1N, y se extrajo con DCM. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida ("flash") sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EP: EtOAc de 100:0 a 85:15, para proporcionar 0,611 g (41%) del producto deseado 4-bromo-N¹-(2-cloroetil)-N¹-metilbenceno-1,2-diamina (**25D**): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,88-6,79 (3H, m), 4,20 (2H, s ancho), 3,56 (2H, t), 3,17 (2H, t), 2,67 (3H, s).

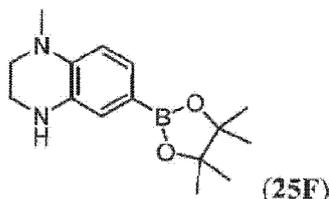
25

30 Paso 5: Preparación de 6-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina (**25E**).



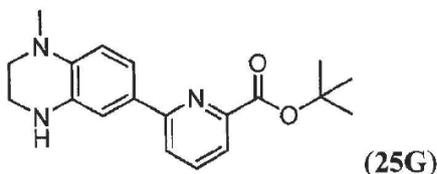
35 Se calentó a 80°C durante 1 hora y después a 100°C durante 1,5 horas una disolución de 4-bromo-N¹-(2-cloroetil)-N¹-metilbenceno-1,2-diamina (**25D**) (0,611 g, 2,3 mmol) y K₂CO₃ (0,634 g, 4,6 mmol) en DMF (7 mL), se enfrió hasta t.a., se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 0,528 g (100%) del producto deseado 6-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina (**25E**): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,72 (1H, dd), 6,56 (1H, d), 6,38 (1H, d), 3,74 (1H, s ancho), 3,47 (2H, t), 3,22 (2H, t), 2,82 (3H, s).

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



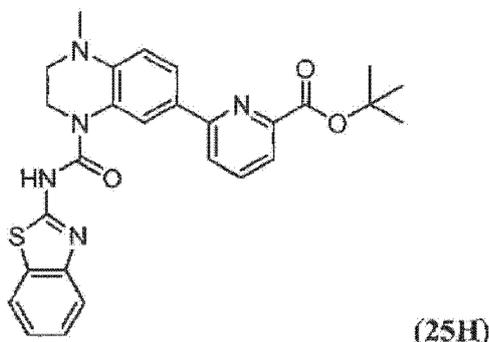
Se calentó a 100°C durante 45 minutos una disolución de 6-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina (**25E**) (200 mg, 0,88 mmol), bis(pinacolato)diboro (304 mg, 1,20 mmol), acetato de potasio (204 mg, 2,08 mmol), tris(dibencilideno)acetato de paladio(0) (20 mg, 0,022 mmol) y 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenilo (42 mg, 0,09 mmol) en dioxano anhidro (3,5 mL), se enfrió hasta t.a., se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con EP:EtOAc de 100:0 a 85:15 para proporcionar 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**): ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,81 (1H, dd), 6,71 (1H, d), 6,38 (1H, d), 5,38 (1H, s ancho), 3,29 (2H, t), 3,18 (2H, t), 2,78 (3H, s), 1,22 (12H, s).

Paso 7: Preparación 6-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-il)picolinato de *tert.*-butilo (**25G**).



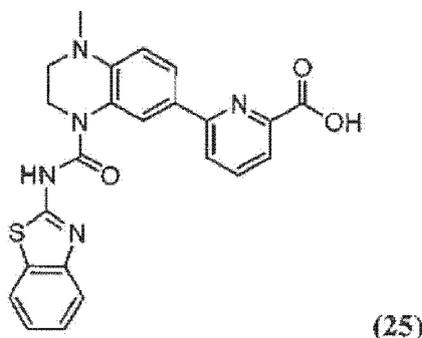
Se añadió gota a gota 6 bromopicolinato de *tert.*-butilo (**25A**) (157 mg, 0,61 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 mL) a 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina (**25F**) (167 mg, 0,61 mmol), K₂CO₃ (207 mg, 1,52 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (19,5 mg, 0,061 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 t.a. Se calentó la mezcla mediante microondas (150W) a 100°C durante 50 minutos, se enfrió hasta 20°C, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EP:EtOAc de 100:0 a 70:30, para proporcionar 76 mg (38%) del producto deseado 6-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-il)picolinato de *tert.*-butilo (**25G**): ¹H-NMR (300 MHz, MeOD) δ 7,84-7,78 (3H, m), 7,35 (1H, d), 7,30 (1H, d), 6,62 (1H, d), 3,41 (2H, t), 3,31 (2H, t), 2,92 (3H, s ancho), 1,64 (9H, s).

Paso 8: Preparación de 6-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-il)picolinato de *tert.*-butilo (**25H**).



Se calentó a reflujo durante 3 horas una mezcla de *tert.*-6-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-il)picolinato de *tert.*-butilo (**25G**) (36 mg, 0,11 mmol) y benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoilato de 4-nitrofenilo (**19**) (42 mg, 0,13 mmol) en acetonitrilo anhidro (1,0 mL), se enfrió hasta t.a., se concentró bajo presión reducida, y el material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EP:EtOAc de 100:0 a 70:30, para proporcionar 47 mg (85%) del producto deseado 6-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-il)picolinato de *tert.*-butilo (**25H**): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (1H, s), 7,88-7,77 (2H, m), 7,74 (2H, d), 7,54 (1H, d), 7,34 (1H, t), 7,22 (1H, t), 6,71 (1H, d), 3,97 (2H, t), 3,49 (2H, t), 3,02 (3H, s), 1,56 (9H, s).

Paso 9: Preparación del compuesto del título ácido 6-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-il)picolínico (**25**).

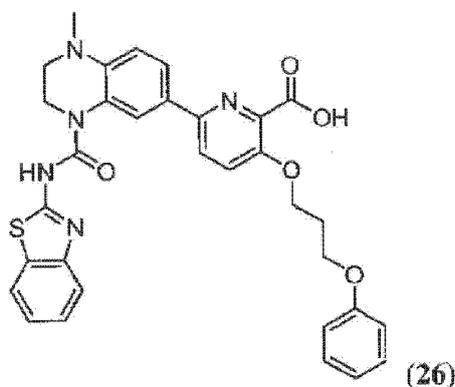


5 Se preparó el compuesto del título ácido 6-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-il)-picolínico (**25**) mediante el procedimiento siguiente: Se añadió ácido trifluoroacético (2,0 mL) gota a gota a 6-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-il)picolinato de *terc.*-butilo (**25H**) (79 mg, 0,16 mmol) en DCM (2,0 mL) a 0°C. Se dejó que la mezcla se calentase hasta t.a. y se agitó durante 72 horas. Se concentró la mezcla, se trituroó con dietiléter, se filtró, y se secó a vacío para proporcionar 62 mg (70%) del producto deseado ácido 6-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-il) picolínico (**25**): ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,28 (1H, s), 8,01-7,72 (5H, m), 7,45-7,30 (2H, m), 7,21 (1H, t), 6,82 (1H, d), 4,03 (2H, t), 3,45 (2H, t), 3,00 (3H, s). EM (ESI(+)): m/z 446,0 (M+H).

10

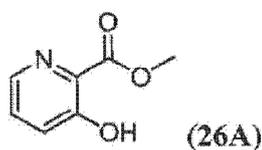
Ejemplo 26

Síntesis de ácido 6-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-il)-3-(3-fenoxipropoxi)-picolínico (**26**).



15

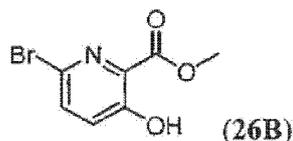
Paso 1: Preparación de 3-hidroxipicolinato de metilo (**26A**)



20

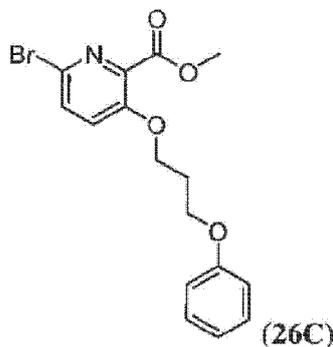
Se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (19 mL) a una mezcla de ácido 3-hidroxipicolínico (23,0 g, 165 mmol) en metanol (700 mL) a t.a. Se calentó a reflujo la mezcla durante 72 horas, se enfrió y se concentró. Se neutralizó la mezcla con bicarbonato y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 21,7 g (85%) del producto deseado 3-hidroxipicolinato de metilo (**26A**): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,63 (1H, s), 8,28 (1H, dd), 7,39 (2H, m), 4,06 (3H, s).

Paso 2: Preparación de 6-bromo-3-hidroxipicolinato de metilo (**26B**)



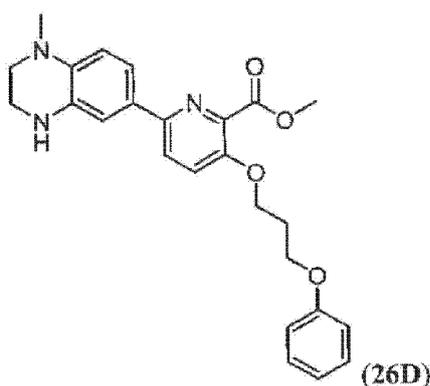
5 Se añadió bromo (5,02 g, 31,4 mmol) gota a gota a una mezcla de 3-hidroxipicolinato de metilo (**26A**) (3,67 g, 26,4 mmol) en agua (75 mL) a t.a., y se agitó la mezcla durante 2,5 horas. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar 4,18 g (75%) del producto deseado 6-bromo-3-hidroxipicolinato de metilo (**26B**): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,67 (1H, s), 7,69 (1H, d), 7,42 (1H, d), 3,88 (3H, s).

Paso 3: Preparación de 6-bromo-3-(3-fenoxipropoxi) picolinato de metilo (**26C**)



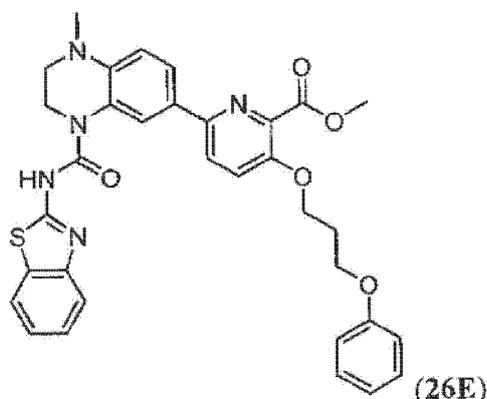
10 Se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 172 mg, 4,53 mmol) a una mezcla de 6-bromo-3-hidroxipicolinato de metilo (**26B**) (1,0 g, 4,31 mmol) y bromuro de 3-fenoxipropilo (927 mg, 4,31 mmol) en DMA (20 mL) a t.a. Se calentó la mezcla a 100°C durante 1,75 horas, se enfrió, se diluyó con ácido cítrico al 10% y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EP:EtOAc de 100:0 a 75:25, para proporcionar 1,35 g (86%) del producto deseado 6-bromo-3-(3-fenoxipropoxi)picolinato de metilo (**26C**): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (1H, d), 7,27 (2H, m), 6,92 (2H, m), 4,25 (2H, t), 4,19 (2H, t), 3,92 (3H, s), 2,30 (2H, t).

Paso 4: Preparación de 6-(1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-il)-3-(3-fenoxipropoxi)picolinato de metilo (**26D**).



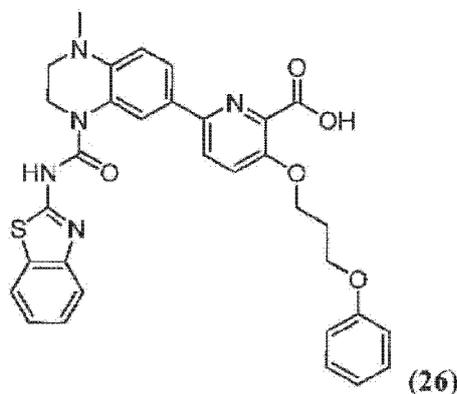
20 Se añadió gota a gota 6-bromo-3-(3-fenoxipropoxi)picolinato de metilo (**26C**) (141 mg, 0,38 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 mL) a una mezcla de 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina (**25F**) (105 mg, 0,38 mmol), K_2CO_3 (207 mg, 1,52 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (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 t.a. Se calentó la mezcla mediante microondas (150W) a 100°C durante 5 minutos, se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EP:EtOAc de 100:0 a 70:30, para proporcionar 27 mg (16%) del producto deseado de 6-(1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-il)-3-(3-fenoxipropoxi)picolinato de metilo (**26D**): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,71-7,23 (6H, m), 6,92 (3H, m), 6,58 (1H, d), 4,31-4,13 (6H, m), 3,98 (2H, t), 3,92 (3H, s), 2,30 (2H, t).

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



5 Se preparó 6-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-il)-3-(3-fenoxipropoxi)picolinato de metilo (**26E**) (24 mg, 64%) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25, salvo porque se utilizó 6-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-il)-3-(3-fenoxipropoxi)picolinato de metilo (**26D**) en lugar de 6-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-il)picolinato de *terc.*-butilo (**25G**) en el Paso 8 del Ejemplo 25. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (1H, s), 7,78 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,39 (2H, d), 7,30-7,17 (4H, m), 6,97-6,90 (3H, m), 6,50 (1H, d), 4,29 (2H, t), 4,22 (2H, t), 3,90 (2H, t), 3,79 (3H, s), 3,38 (2H, t), 2,94 (3H, s), 2,32 (2H, t).

10 Paso 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**).

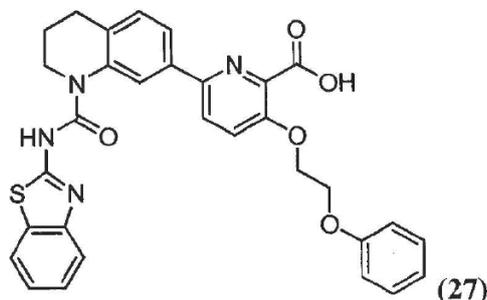


15 Se preparó el compuesto del título ácido 6-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-il)-3-(3-fenoxipropoxi)picolínico (**26**) mediante el procedimiento siguiente: se añadió LiOH (12 mg, 10 eq.) a una mezcla de ácido 6-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-il)-3-(3-fenoxipropoxi)picolinato de metilo (**26E**) (25 mg, 0,041 mmol) en MeOH (0,5 mL) y agua (0,25 mL) a t.a. Se calentó la mezcla a 55°C durante 14 horas, se enfrió a 0°C y se acidificó con HCl 1N a pH ~ 4. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar 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**): ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,13 (1H, s ancho), 7,83 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,65 (2H, m), 7,37 (1H, t), 7,32-7,18 (4H, m), 6,94 (3H, m), 6,79 (1H, d), 4,26 (2H, t), 4,15 (2H, t), 4,02 (2H, t), 3,41 (2H, t), 2,97 (3H, s), 2,17 (2H, t). EM (ESI(+)): m/z 596,1 (M+H).

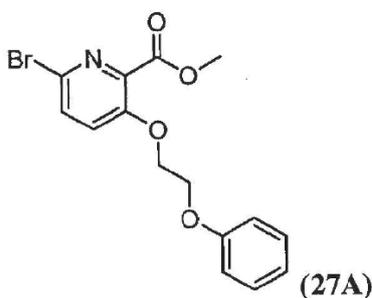
20

Ejemplo 27

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



Paso 1: Preparación de 6-bromo-3-(2-fenoxietoxi) picolinato de metilo (**27A**).

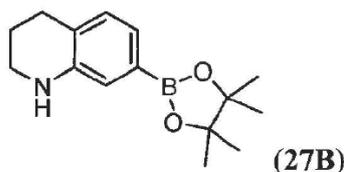


5

10

Se agitó una mezcla de 6-bromo-3-hidroxicolinato de metilo (**26B**) (308 mg, 1,33 mmol) y 2-fenoxietanol (183 mg, 1,33 mmol) en DCM seco (10 mL). Se añadió PPh₃ fijada a poliestireno (665 mg, 2,0 mmol), seguida de la adición gota a gota de DIAD (0,387 mL, 2,0 mmol). Se agitó la mezcla durante 48 horas y después se filtró a través de Celite y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de PE/EtOAc de 9:1 a 7:3 para proporcionar 334 mg (72%) del compuesto deseado 6-bromo-3-(2-fenoxietoxi)picolinato de metilo (**27A**): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,58-6,90 (7H, m), 4,43 (2H, m), 4,34 (2H, m), 3,91 (3H, s).

Paso 2: Preparación de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**27B**).

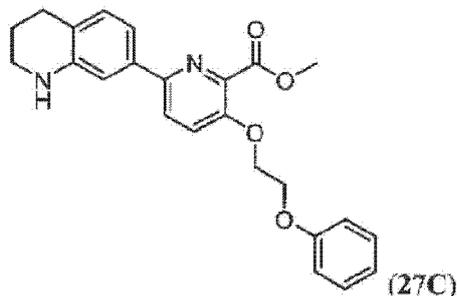


15

20

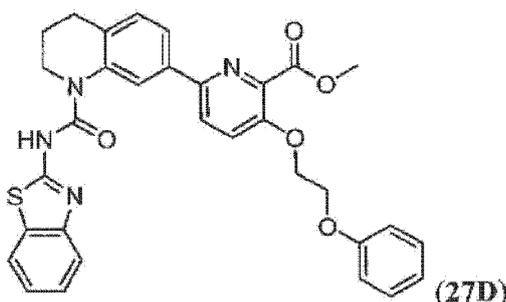
Se añadió gota a gota 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**1E**) (375 mg, 1,77 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (3 mL) a una mezcla de bis(pinacolato)diboro (628 mg, 2,48 mmol), acetato de potasio (416 mg, 4,24 mmol), tris(dibencilideno)acetona-dipaladio(0) (40 mg, 0,044 mmol), y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (84 mg, 0,18 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (4 mL) a 95°C. Se agitó la mezcla de reacción a 95°C durante 3,5 horas, se enfrió hasta t.a., se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Se precipitó en EtOAc/EP el material bruto para proporcionar 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**27B**): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (1H, dd), 6,97-6,95 (2H, m), 3,31 (2H, t), 2,78 (2H, t), 1,93 (2H, m), 1,32 (12H, s).

Paso 3: Preparación de 3-(2-fenoxietoxi)-6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**27C**).



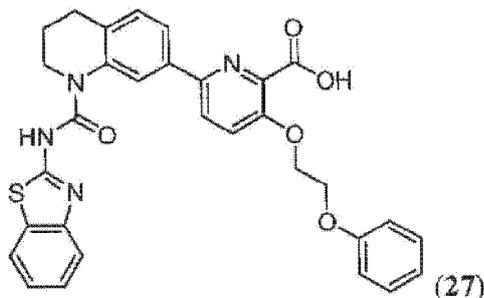
5 Se agitaron 6-bromo-3-(2-fenoxietoxi)picolinato de metilo (**27A**) (327 mg, 0,93 mmol), 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**27B**) (181 mg, 0,7 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (30 mg, 0,09 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (26 mg, 0,04 mmol) y K_2CO_3 (322 mg, 2,33 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (1 mL) a 90°C durante 45 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase hasta t.a. y se diluyó con EtOAc (5 mL), se lavó con H_2O , se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EP/EtOAc de 9:1 a 7:3 para proporcionar 205 mg (72%) del producto deseado 3-(2-fenoxietoxi)-6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**27C**): 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (1H, m), 7,44 (1H, m), 7,27 (2H, m), 7,13 (2 H, s), 6,94 (4H, m), 4,40 (2H, m), 4,34 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,27 (2H, t), 2,76 (2H, t), 1,92 (2H, m).

Paso 4: Preparación de 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-fenoxietoxi)picolinato de metilo (**27D**).



15 Se calentaron a reflujo 3-(2-fenoxietoxi)-6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**27C**) (81 mg, 0,2 mmol) y benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoilato de 4-nitrofenilo (**19**) (127 mg, 0,4 mmol) en acetonitrilo (5 mL) durante 24 horas. Después de enfriar, se concentró la mezcla bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EP (100%) a EP/EtOAc (4:6) para proporcionar 114 mg (97%) del producto deseado 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-fenoxietoxi)picolinato de metilo (**27D**). 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (1H, s), 7,85 (1H, d), 7,73 (1H, m), 7,44 (3H, m), 7,29 (4H, m), 7,09 (1H, m), 6,94 (3H, m), 4,44 (2H, m), 4,37 (2H, m), 3,88 (2H, m), 3,78 (3H, m), 2,74 (2H, m), 2,00 (2H, m).

Paso 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**).



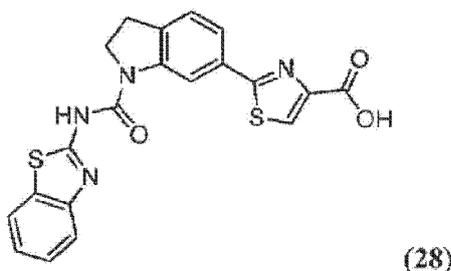
25 Se preparó el compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-fenoxietoxi)picolínico (**27**) mediante el procedimiento siguiente: se agitó una mezcla de 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-fenoxietoxi)picolinato de metilo (**27D**) (114 mg, 0,20 mmol) y LiOH (18 mg, 0,75 mmol) en MeOH (3 mL) y agua (1 mL) durante 20 horas. Se diluyó la mezcla con dietiléter (2 mL) y se

separó la capa acuosa y se acidificó con HCl 1M. Se filtró el precipitado, se lavó con EtOAc, y se secó para proporcionar 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**): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,98 (1H, d), 7,77 (2H, d), 7,65 (1H, m), 7,38-7,18 (6H, m), 6,99-6,91 (4H, m), 4,46 (2H, m), 4,31 (2H, m), 3,93 (2H, m), 2,79 (2H, m), 1,90 (2H, m). LC/MS (APCI): m/z 567,2 (M+H).

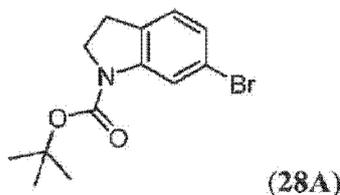
5

Ejemplo 28

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



Paso 1: Preparación de 6-bromoindolina-1-carboxilato de *tert.*-butilo (**28A**).

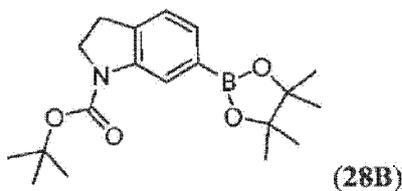


10

Se agitó hidrocloreto de 6-bromo-indolina (118 mg, 0,5 mmol), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (137 mg, 0,63 mmol) y K_2CO_3 (76 mg, 0,55 mmol) en MeOH (5 mL) durante 72 horas. Se diluyó la mezcla con DCM (10 mL), se lavó con agua, se secó la capa orgánica sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 156 mg (96%) del producto deseado 6-bromoindolina-1-carboxilato de *tert.*-butilo (**28A**): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,02 (3H, m), 3,97 (2H, t), 3,02 (2H, t), 1,53 (9H, s).

15

Paso 2: Preparación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina-1-carboxilato de *tert.*-butilo (**28B**).

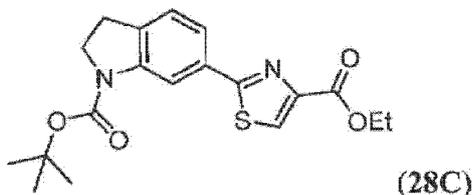


Se calentó a 150°C en un reactor de microondas durante 40 minutos una mezcla de 6-bromoindolina-1-carboxilato de *tert.*-butilo (**28A**) (156 mg, 0,52 mmol), bis(pinacolato)diboro (173 mg, 0,68 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (9 mg, 0,012 mmol, 2,2% en moles) y acetato de potasio (154 mg, 1,57 mmol) en tolueno (3 mL). Después de enfriar, se diluyó la mezcla con DCM (5 mL), se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EP/EtOAc (9:1), para proporcionar 69 mg (38%) del producto deseado 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina-1-carboxilato de *tert.*-butilo (**28B**): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,41 (2H, m), 7,12 (1H, m), 3,96 (2H, t), 3,09 (2H, t), 1,57 (9H, s), 1,30 (12H, s).

20

25

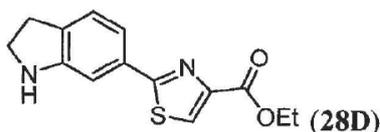
Paso 3: Preparación de 2-(1-(*tert.*-butoxicarbonil)indolin-6-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (**28C**).



Se calentó a 90°C durante 24 horas una mezcla de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina-1-carboxilato de *tert.*-butilo (**28B**) (69 mg, 0,2 mmol), 2-bromotiazol-4-carboxilato de etilo (43 mg, 0,2 mmol), K_2CO_3 (69 mg, 0,5

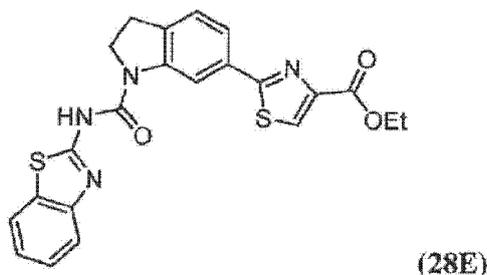
- 5 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (6,0 mg, 0,02 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (6,0 mg, 0,003 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (1 mL). Después de enfriar, se extrajo la mezcla en DCM, se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EP/EtOAc (9:1), para proporcionar 46 mg (61%) del producto deseado 2-(1-(*tert.*-butoxicarbonil)indolin-6-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (**28C**): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (1H, s), 7,18 (1H, dd), 6,95 (1H, dd), 6,43 (1H, dd), 4,44 (2H, m), 3,99 (2H, m), 3,11 (1H, t), 2,97 (1H, t), 1,54 (9H, s), 1,45 (3H, t). LC/MS (APCI): m/z 375,0 (M+H).

Paso 4: Preparación de 2-(indolin-6-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (**28D**).



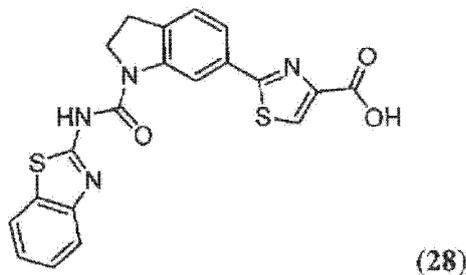
- 10 A 2-(1-(*tert.*-butoxicarbonil)indolin-6-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (**28C**) (46 mg, 0,12 mmol) se añadió DCM (5 mL) y TFA (1 mL) y se agitó durante 2,5 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida para proporcionar 56 mg del producto deseado 2-(indolin-6-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (**28D**): LC/MS (APCI): m/z 275,0 (M+H).

Paso 5: Preparación de 2-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)indolin-6-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (**28E**).



- 15 Se calentó a reflujo durante 5,5 horas una mezcla de 2-(indolin-6-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (**28D**) (56 mg, 0,14 mmol), K₂CO₃ (22 mg, 0,16 mmol), y benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoilato de 4-nitrofenilo (**19**) (48 mg, 0,15 mmol) en acetonitrilo (3 mL). Se enfrió la mezcla de reacción hasta t.a. y se diluyó en EtOAc (5 mL), se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EP/EtOAc (1:1), para proporcionar 22 mg (34%) del producto deseado acetato 2-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)indolin-6-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (**28E**): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,68 (2H, m), 7,52 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,25 (2H, m), 4,43 (2H, q), 4,22 (2H, m), 3,18 (2H, m), 1,45 (3H, t). LC/MS (APCI): m/z 451,1 (M+H).

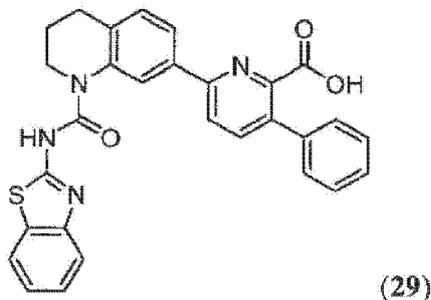
Paso 6: Preparación del compuesto del título ácido 2-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)indolin-6-il)tiazol-4-carboxílico (**28**).



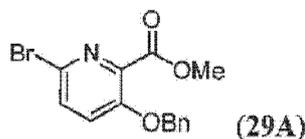
- 25 Se preparó el compuesto del título ácido 2-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)indolin-6-il)tiazol-4-carboxílico (**28**) mediante el procedimiento siguiente: se agitó durante 20 horas una mezcla de 2-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)indolin-6-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (**28E**) (22 mg, 0,05 mmol) y LiOH (12 mg, 0,49 mmol) en MeOH (2 mL) y agua (1 mL). Se diluyó la mezcla con EtOAc (5 mL) y se acidificó con HCl 1M. Se aisló la capa orgánica, se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el material bruto por HPLC, para proporcionar 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**):

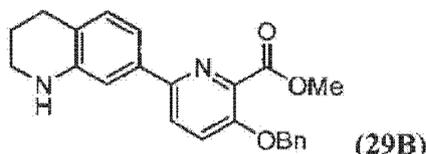


5 Paso 1: Preparación de 3-(benciloxi)-6-bromopicolinato de metilo (**29A**).



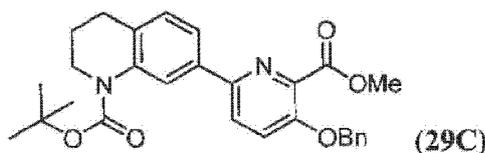
10 Se añadió bromuro de bencilo (3,87 g, 22,6 mmol), a una suspensión de 6-bromo-3-hidroxipicolinato de metilo (5,00 g, 21,6 mmol) y K_2CO_3 (5,96 g, 43,1 mmol) en DMF anhidro (40 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 18 horas, se enfrió hasta t.a., y se vertió en una mezcla de hielo y agua. Después de agitar durante 2,5 horas, se separó por filtración el precipitado, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto deseado 3-(benciloxi)-6-bromopicolinato de metilo (**29A**).

Paso 2: Preparación de 3-(benciloxi)-6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**29B**).



15 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), 3-(benciloxi)-6-bromopicolinato de metilo (**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 añadió 1,4-dioxano (30 mL) y agua (15 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 90°C durante 1,5 horas, se enfrió hasta t.a., se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. Se precipitó el material bruto en EtOAc/EP para proporcionar el producto 3-(benciloxi)-6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**29B**). Se aisló del filtrado material adicional mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EP:EtOAc de 73:27 a 63:37, para proporcionar el producto deseado (**29B**): 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (1H, d), 7,48-7,44 (2H, m), 7,43-7,31 (4H, m), 7,21 (1H, d), 7,16 (1H, dd), 7,01 (1H, d) 5,21 (2 H, s), 3,98 (3H, s), 3,34 (2H, m), 2,79 (2H, t), 1,96 (2H, m).

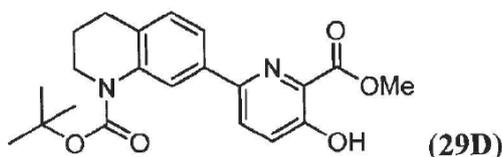
25 Paso 3: Preparación de 7-(5-(benciloxi)-6-(metoxicarbonil)piridin-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2*H*)-carboxilato de *terc.*-butilo (**29C**).



30 Se calentó a 100°C durante 17 horas una mezcla de 3-(benciloxi)-6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**29B**) (3,41 g, 9,10 mmol) y dicarbonato de di-*terc.*-butilo (5,96 g, 27,3 mmol), se enfrió hasta t.a., se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EP:EtOAc de

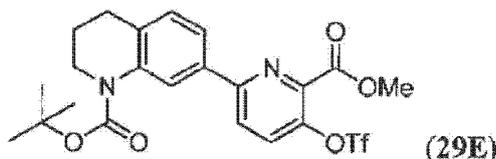
83:17 a 65:35 para proporcionar el producto deseado 7-(5-(benciloxi)-6-(metoxicarbonil)piridin-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2*H*)-carboxilato de *terc.*-butilo (**29C**): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,27 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,58 (1H, dd), 7,49-7,30 (6H, m), 7,13 (1H, d), 5,23 (2H, s), 3,99 (3H, s), 3,73 (2H, m), 2,79 (2H, t), 1,94 (2H, m), 1,55 (9H, s).

- 5 Paso 4: Preparación de 7-(5-hidroxi-6-(metoxicarbonil)piridin-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2*H*)-carboxilato de *terc.*-butilo (**29D**).



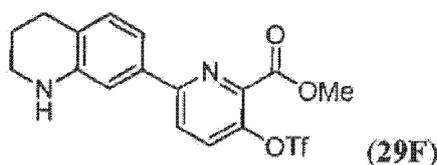
- 10 A una disolución de 7-(5-(benciloxi)-6-(metoxicarbonil)piridin-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2*H*)-carboxilato de *terc.*-butilo (**29C**) (2,72 g, 5,74 mmol) en EtOAc (80 mL) y EtOH (80 mL) y ácido acético glacial (~ 30 gotas) se añadió Pd-C al 10% (420 mg). Se agitó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas, se filtró a través de un lecho de Celite, y se concentró para proporcionar el producto deseado 7-(5-hidroxi-6-(metoxicarbonil)piridin-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2*H*)-carboxilato de *terc.*-butilo (**29D**): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10,67 (1H, s), 8,30 (1H, d), 7,86 (1H, d), 7,56 (1H, dd), 7,42 (1H, d), 7,15 (1H, d), 4,05 (3H, s), 3,74 (2H, m), 2,80 (2H, t), 1,95 (2H, m), 1,56 (9H, s).

- 15 Paso 5: Preparación de 7-(6-(metoxicarbonil)-5-(trifluorometilsulfonilo)piridin-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2*H*)-carboxilato de *terc.*-butilo (**29E**).



- 20 Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (1,93 g, 6,86 mmol) a 7-(5-hidroxi-6-(metoxi-carbonil)piridin-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2*H*)-carboxilato de *terc.*-butilo (**29D**) (2,40 g, 6,23 mmol) y TEA (0,95 g, 9,35 mmol) en DCM anhidro (25 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1,5 horas, se diluyó con DCM, se lavó con ácido cítrico al 10%, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EP:EtOAc de 88:12 a 82:18 para proporcionar 7-(6-(metoxicarbonil)-5-(trifluorometilsulfonilo)piridin-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2*H*)-carboxilato de *terc.*-butilo (**29E**): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (1H d), 7,95 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,66 (1H, dd), 7,19 (1H, d), 4,04 (3H, s), 3,75 (2H, m), 2,82 (2H, t), 1,96 (2H, m), 1,56 (9H, s).

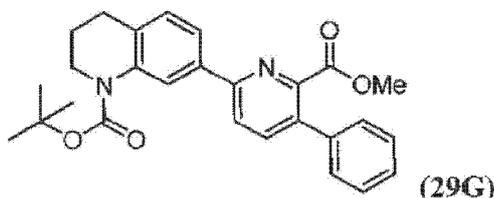
Paso 6: Preparación de 6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(trifluorometilsulfonilo)picolinato de metilo (**29F**).



- 30 Se añadió ácido trifluoroacético (18 mL) a 7-(6-(metoxicarbonil)-5-(trifluorometilsulfonilo)piridin-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2*H*)-carboxilato de *terc.*-butilo (**29E**) (2,00 g, 3,9 mmol) en DCM anhidro (25 mL). Se agitó la mezcla de reacción a t.a durante 1,5 horas, se concentró bajo presión reducida, se diluyó con DCM, y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 . Se extrajo la fase acuosa con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto deseado 6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(trifluorometilsulfonilo)picolinato de metilo (**29F**) con pureza suficiente para su uso posterior. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (1H d), 7,66 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,29 (1H, dd), 7,08 (1H, d), 4,03 (3H, s), 3,39 (2H, m), 2,83 (2H, t), 2,02 (2H, m).

- 35

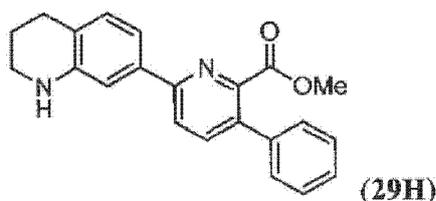
Paso 7: Preparación de 7-(6-(metoxicarbonil)-5-fenilpiridin-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxilato de *tert*.-butilo (**29G**).



5 Se calentó a 90°C durante 75 minutos 7-(6-(metoxicarbonil)-5-(trifluorometilsulfonilo)piridin-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxilato de *tert*.-butilo (**29E**) (40 mg, 0,077 mmol), ácido fenilborónico (11 mg, 0,093 mmol, 1,2 eq.), K₂CO₃ (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), se enfrió hasta t.a., se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EP:EtOAc de 88:12 a 82:18, para proporcionar el producto deseado 7-(6-(metoxicarbonil)-5-fenilpiridin-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxilato de *tert*.-butilo (**29G**): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (1H, d), 7,88 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 7,48-7,37 (5H, m), 7,19 (1H, d), 3,80-3,70 (5H, m), 2,82 (2H, t), 1,96 (2H, m), 1,57 (9H, s).

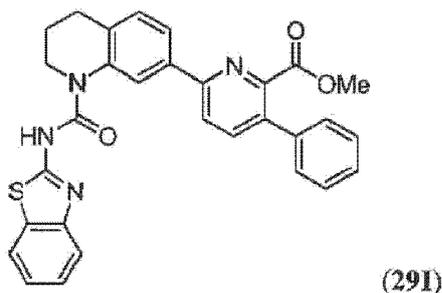
10

Paso 8: Preparación de 3-fenil-6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**29H**).



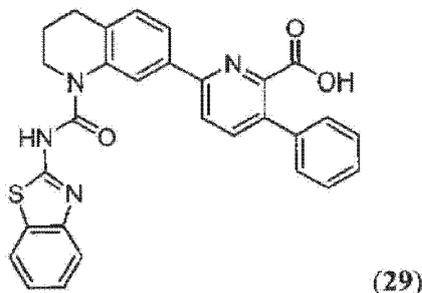
15 Se preparó 3-fenil-6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**29H**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó 7-(6-(metoxicarbonil)-5-fenilpiridin-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxilato de *tert*.-butilo (**29G**) en lugar de 7-(6-(metoxicarbonil)-5-(trifluorometilsulfonilo)piridin-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxilato de *tert*.-butilo (**29E**) en el Paso 6 del Ejemplo 29.

20 Paso 9: Preparación de 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-fenilpicolinato de metilo (**29I**).



25 Se calentó a reflujo durante 6 horas una mezcla de 3-fenil-6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il) picolinato de metilo (**29H**) (17 mg, 0,049 mmol) y benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoilato de 4-nitrofenilo (**19**) (15,5 mg, 0,049 mmol) en CH₃CN anhidro (0,8 mL), se enfrió hasta t.a., se concentró bajo presión reducida, y se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del EP:EtOAc de 72:28 a 55:45, para proporcionar el producto deseado 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-fenilpicolinato de metilo (**29I**): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (1H, d), 8,13 (1H, d), 7,85-7,76 (3H, m), 7,66 (1H, d), 7,48-7,35 (4H, m), 7,34-7,28 (2H, m), 6,89 (1H, d), 3,98 (2H, t), 3,71 (3H, s), 2,85 (2H, t), 2,09 (2H, m).

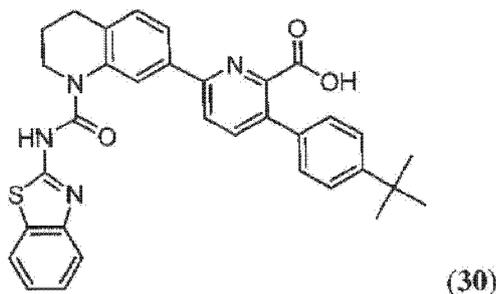
Paso 10: Preparación del compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-fenilpicolínico (**29**).



5 Se preparó el compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-fenilpicolínico (**29**) mediante el procedimiento siguiente: a 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-fenilpicolinato de metilo (**29I**) (23 mg, 0,044 mmol) en MeOH (0,55 mL) y agua (0,11 mL) se añadió una disolución acuosa de LiOH (0,066 mL de disolución 2,0M, 0,13 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 15 horas, se concentró bajo presión reducida para eliminar el MeOH y se diluyó con agua. Se ajustó el pH a ~ 4 con HCl 2M, y se aisló por filtración el precipitado resultante y se lavó con agua. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de DCM:MeOH de 98:2 a 92:8 para proporcionar 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

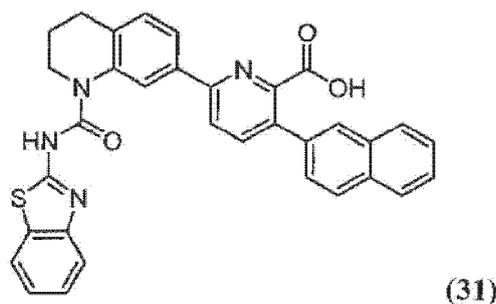
Síntesis de: ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(4-*terc.*-butilfenil)picolínico (**30**):



15 Se preparó el compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(4-*terc.*-butilfenil)picolínico (**30**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(4-*terc.*-butilfenil)picolínico (**30**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó ácido 4-*terc.*-butilfenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Paso 7 del Ejemplo 29. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,43 (1H, s), 7,94-7,85 (2H, m), 7,81 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 7,55-7,42 (5H, m), 7,37 (1H, dt), 7,28 (1H, d), 7,19 (1H, dt), 3,96 (2H, t), 2,83 (2H, t), 1,94 (2H, m), 1,32 (9H, s). EM (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-(naftalen-2-il)picolínico (**31**):

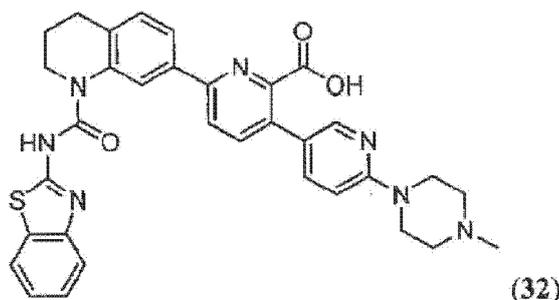


25 Se preparó el compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(naftalen-2-il)picolínico (**31**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(naftalen-2-il)picolínico (**31**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29,

salvo porque se utilizó ácido 2-naftalenoborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Paso 7 del Ejemplo 29. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,47 (1H, s), 8,15-7,95 (5H, m), 7,82 (2H, m), 7,65-7,55 (3H, m), 7,48 (1H, d), 7,40-7,27 (2H, m), 7,26-7,17 (2H, m), 3,98 (2H, t), 2,85 (2H, t), 1,96 (2H, m). EM (ESI(+)) m/z 557,0 (M+H).

Ejemplo 32

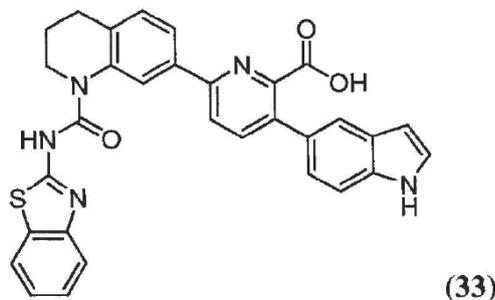
- 5 Síntesis de ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-6'-(4-metilpiperazin-1-il)-3,3'-bipiridina-2-carboxílico (**32**):



- 10 Se preparó 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**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó 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**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó éster de pinacol de ácido 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridina-5-borónico en lugar de ácido fenilborónico en el Paso 7 del Ejemplo 29. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,52 (1H, s), 8,37 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,76-7,62 (4H, m), 7,46 (1H, d), 7,30 (1H, dt), 7,21 (1H, d), 7,12 (1H, dt), 6,82 (1H, d), 3,96 (2H, t), 3,60-3,40 (8H, m), 2,81 (2H, t), 2,22 (3H, s), 1,92 (2H, m). EM (ESI(+)):
- 15 m/z 606,0 (M+H).

Ejemplo 33

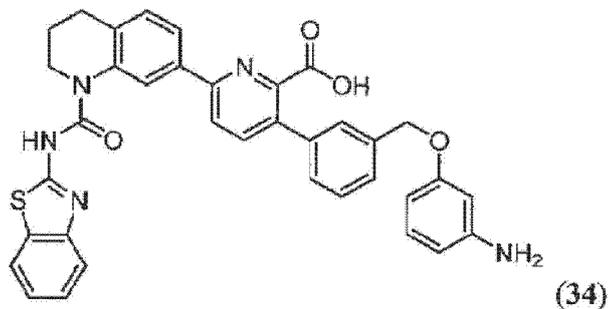
Síntesis de ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(1*H*-indol-5-il)picolínico (**33**):



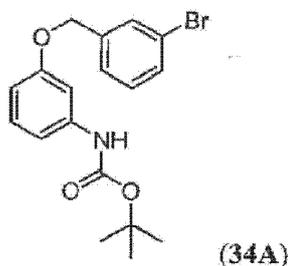
- 20 Se preparó el compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(1*H*-indol-5-il)picolínico (**33**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(1*H*-indol-5-il)picolínico (**33**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó éster de pinacol de ácido 1-*tert*-butoxicarbonilindol-5-borónico en lugar de ácido fenilborónico en el Paso 7 del Ejemplo 29. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,15 (1H, s), 8,45 (1H, s), 7,90-7,71 (5H, m), 7,50-7,16 (7H, m), 6,46 (1H, s), 3,96 (2H, m), 2,83 (2H, t), 1,95 (2H, m). EM (ESI(+)):
- 25 m/z 546,0 (M+H).

Ejemplo 34

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

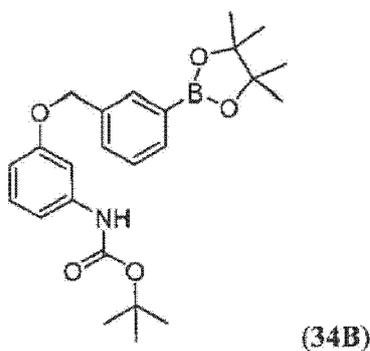


5 Paso 1: Preparación 3-(3-bromobenciloxi)fenilcarbamato de *terc.*-butilo (**34A**).



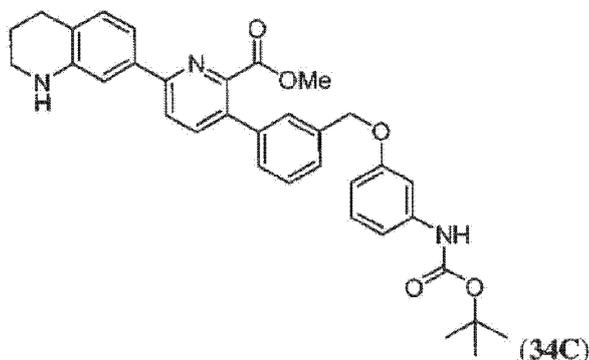
10 A 3-hidroxifenilcarbamato de *terc.*-butilo (0,245 g, 1,17 mmol), K₂CO₃ (404 mg, 2,93 mmol) y bromuro de 3-bromobencilo (322 mg, 1,29 mmol) se añadió DMF anhidra (5 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta t.a., se vertió en agua y se filtró el precipitado resultante y se lavó con agua para proporcionar el producto deseado 3-(3-bromobenciloxi)fenilcarbamato de *terc.*-butilo (**34A**) con pureza suficiente para su uso posterior.

Paso 2: Preparación de 3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benciloxi)fenilcarbamato de *terc.*-butilo (**34B**).



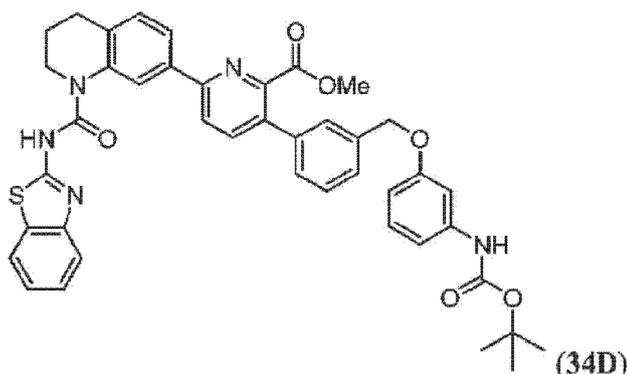
15 Se preparó 3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benciloxi)fenilcarbamato de *terc.*-butilo (**34B**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó 3-(3-bromobenciloxi)fenilcarbamato de *terc.*-butilo (**34A**) en lugar de 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**1E**) en el Paso 2 del Ejemplo 27.

Paso 3: Preparación de 3-(3-((3-(*tert.*-butoxicarbonilamino)fenoxi)metil)fenil)-6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**34C**).



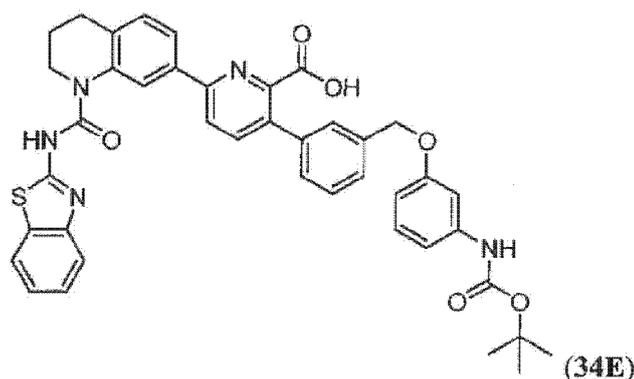
5 Se preparó 3-(3-((3-(*tert.*-butoxicarbonilamino)fenoxi)metil)fenil)-6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**34C**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó 6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(trifluorometilsulfonilo)picolinato de metilo (**29F**) en lugar de 7-(6-(metoxicarbonil)-5-(trifluorometilsulfonilo)piridin-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2*H*)-carboxilato de *tert.*-butilo (**29E**), y se utilizó 3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)enciloxi)fenilcarbamato de *tert.*-butilo (**34B**) en lugar de ácido fenilborónico en el Paso 7 del Ejemplo 29.

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



15 Se preparó 6-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(3-((3-(*tert.*-butoxicarbonilamino)fenoxi)metil)fenil)picolinato de metilo (**34D**) mediante un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó 3-(3-((3-(*tert.*-butoxicarbonilamino)fenoxi)metil)fenil)-6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**34C**) en lugar de 3-fenil-6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**29H**) en el Paso 9 del Ejemplo 29.

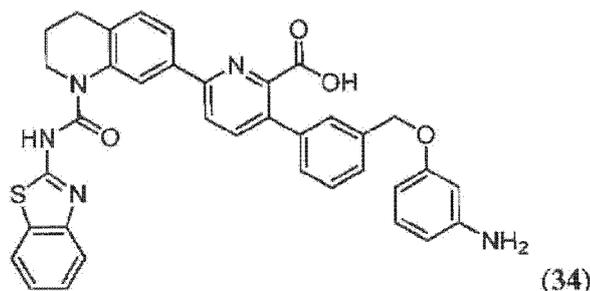
Paso 5: Preparación de ácido 6-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(3-((3-(*tert.*-butoxicarbonilamino)fenoxi)metil)fenil)picolínico (**34E**).



20

Se preparó ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(3-((3-(*tert*-butoxi-carbonil-amino)fenoxi)metil)fenil)picolínico (**34E**) mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(3-((3-(*tert*-butoxi-carbonil-amino)fenoxi)metil)fenil)picolinato de metilo (**34D**) en lugar de 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-fenilpicolinato de metilo (**29I**) en el Paso 10 del Ejemplo 29.

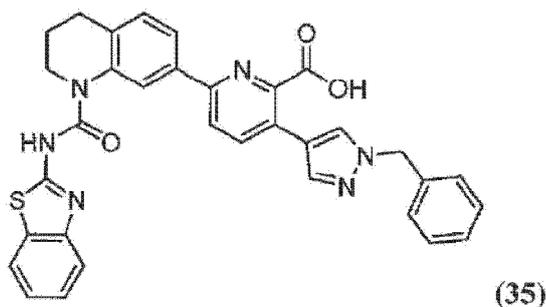
Paso 6: Preparación del compuesto del título ácido 3-(3-((3-aminofenoxi)metil)fenil)-6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolínico (**34**).



Se preparó el compuesto del título ácido 3-(3-((3-aminofenoxi)metil)fenil)-6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolínico (**34**) mediante el procedimiento siguiente: se añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL) a una disolución de ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(3-((3-(*tert*-butoxi-carbonil-amino)fenoxi)metil)fenil)picolínico (**34E**) (0,016 g, 0,022 mmol) en DCM anhidro (0,75 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se concentró bajo presión reducida, y se trituró el material bruto en dietiléter para proporcionar el producto deseado ácido 3-(3-((3-aminofenoxi)metil)fenil)-6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolínico (**34**): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 8,43 (1H, s, ancho), 8,08 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,85-7,77 (2H, m), 7,67 (1H, s), 7,55-7,41 (4H, m), 7,37 (1H, t), 7,31 (1H, d), 7,22 (1H, t), 7,12 (1H, t), 6,59-7,50 (2H, m), 6,47 (1H, d), 5,11 (2H, s), 3,97 (2H, t), 2,84 (2H, t), 1,96 (2H, m). EM (ESI(+)) m/z 628,1 (M+H).

Ejemplo 35

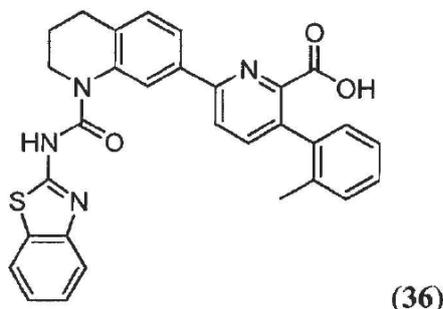
Síntesis de ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)picolínico (**35**):



Se preparó el compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)picolínico (**35**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)picolínico (**35**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó 6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(trifluorometil-sulfonilo)picolinato de metilo (**29F**) en lugar de 7-(6-(metoxicarbonil)-5-(trifluorometilsulfonilo)piridin-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**29E**), y se utilizó éster de pinacol de ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-borónico en lugar de ácido fenilborónico en el Paso 7 del Ejemplo 29. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 8,38 (1H, s, ancho), 8,19 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,85-7,78 (2H, m), 7,75 (1H, dd), 7,47 (1H, d, ancho), 7,40-7,18 (8H, m), 5,38 (2H, s), 3,95 (2H, t), 2,82 (2H, t), 1,94 (2H, m). EM (ESI(+)) m/z 587,1 (M+H).

Ejemplo 36

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

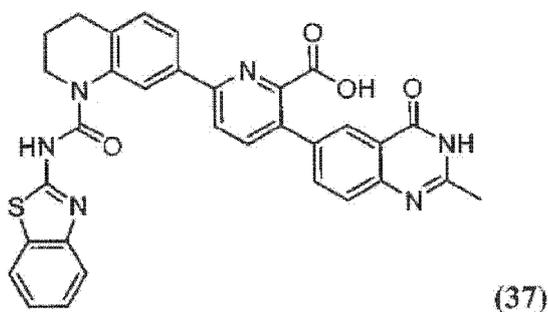


5 Se preparó el compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-*o*-tolilpicolínico (**36**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-*o*-tolilpicolínico (**36**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó 6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(trifluorometilsulfonilo)picolinato de metilo (**29F**) en lugar de 7-(6-(metoxicarbonil)-5-(trifluorometilsulfonilo)piridin-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**29E**), y se utilizó ácido 2-metilfenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Paso 7 del Ejemplo 29. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,45 (1H, s, ancho), 8,05 (1H, d), 7,86- 7,78 (3H, m), 7,47 (1H, d, ancho), 7,37 (1H, dt), 7,33-7,18 (5H, m), 7,14 (1H, d), 3,98 (2H, t), 2,85 (2H, t), 2,13 (3H, s), 1,96 (2H, m). EM (ESI(+)): m/z 521,1 (M+H).

10

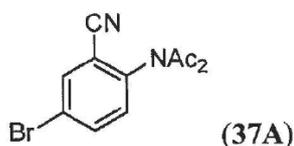
Ejemplo 37

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



15

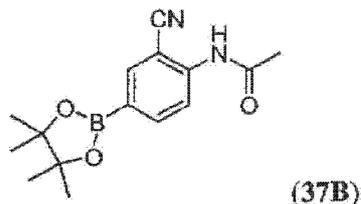
Paso 1: Preparación de N-acetil-N-(4-bromo-2-cianofenil)acetamida (**37A**).



20

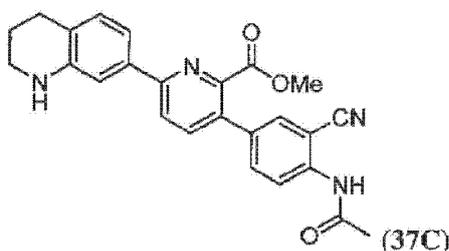
Se añadió 4-dimetilaminopiridina (6,2 mg, 0,05 mmol) a una disolución de 2-amino-5-bromobenzonitrilo (50 mg, 0,25 mmol) en piridina (1 mL) y anhídrido acético (0,26 mL). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 16 horas, se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1M y NaHCO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EP:EtOAc 3:1 para proporcionar el producto deseado N-acetil-N-(4-bromo-2-cianofenil)acetamida (**37A**).

Paso 2: Preparación de N-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (**37B**)



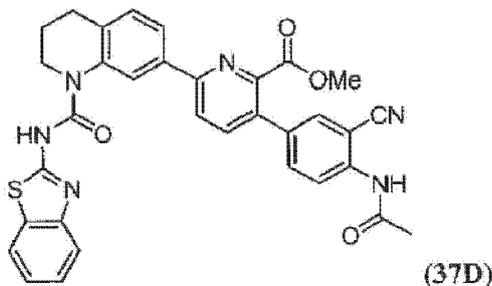
5 Se preparó N-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (**37B**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó N-acetil-N-(4-bromo-2-cianofenil)acetamida (**37A**) en lugar de 7-bromo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**1E**) en el Paso 2 del Ejemplo 27.

Paso 3: Preparación de 3-(4-acetamido-3-cianofenil)-6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**37C**).



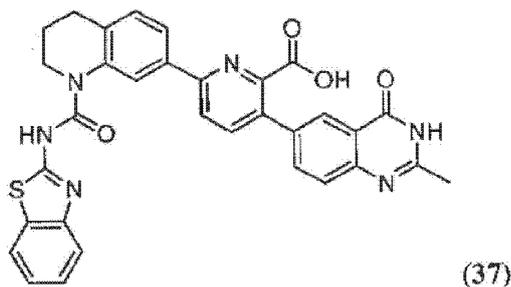
10 Se preparó 3-(4-acetamido-3-cianofenil)-6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**37C**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó 6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(trifluorometilsulfonyloxi)picolinato de metilo (**29F**) en lugar de 7-(6-(metoxicarbonil)-5-(trifluorometilsulfonyloxi)piridin-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxilato de *terc.*-butilo (**29E**), y se utilizó N-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (**37B**) en lugar de ácido fenilborónico en el Paso 7 del Ejemplo 29.

Paso 4: Preparación de 3-(4-acetamido-3-cianofenil)-6-(1-benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**37D**).



15 Se preparó 3-(4-acetamido-3-cianofenil)-6-(1-benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**37D**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó 3-(4-acetamido-3-cianofenil)-6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**37C**) en lugar de 3-fenil-6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**29H**) en el Paso 9 del Ejemplo 29.

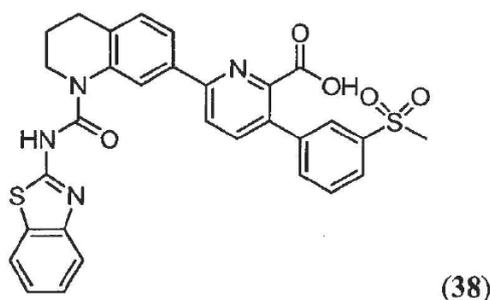
20 Paso 5: Preparación del compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) picolínico (**37**).



Se preparó el compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)picolínico (**37**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)picolínico (**37**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó 3-(4-acetamido-3-cianofenil)-6-(1-benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**37D**) en lugar de 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-fenilpicolinato de metilo (**29I**) en el Paso 10 del Ejemplo 29, y en que se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante 4 días. EM (ESI(+)): m/z 589,0 (M+H).

Ejemplo 38

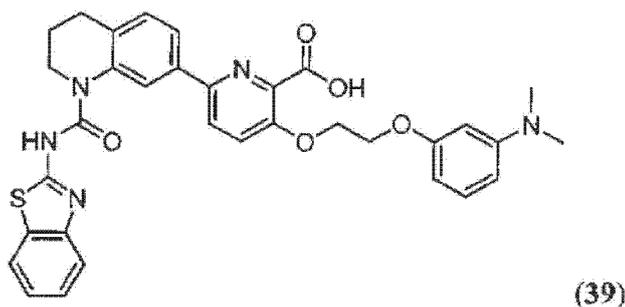
Síntesis de ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(3-(metilsulfonyl)fenil)picolínico (**38**):



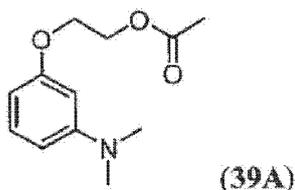
Se preparó el compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(3-(metilsulfonyl)fenil)picolínico (**38**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(3-(metilsulfonyl)fenil)picolínico (**38**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó 6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(trifluorometilsulfonyloxi)picolinato de metilo (**29F**) en lugar de 7-(6-(metoxicarbonil)-5-(trifluorometilsulfonyloxi)piridín-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxilato de *tert.*-butilo (**29E**), y se utilizó ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Paso 7 del Ejemplo 29. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,47 (1H, s), 8,07-8,00 (3H, m), 7,95 (1H, dt), 7,89 (1H, d), 7,84-7,79 (2H, m), 7,74 (1H, t), 7,48 (1H, d), 7,37 (1H, dt), 7,30 (1H, d), 7,22 (1H, dt), 3,97 (2H, t), 3,26 (3H, s), 2,84 (2H, t), 1,95 (2H, m). EM (ESI(+)): m/z 585,0 (M+H).

Ejemplo 39

Síntesis de: ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(2-(3-(dimetilamino)fenoxi)eto)picolínico (**39**):



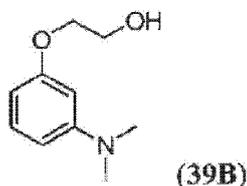
Paso 1: Preparación de 2-(3-(dimetilamino)fenoxi)acetato de etilo (**39A**).



Se añadió acetato de 2-bromoetilo (1,34 g, 4,01 mmol) a una suspensión de 3-(dimetilamino)fenol (0,50 g, 3,64 mmol) y K₂CO₃ (1,5 g, 10,8 mmol) en DMF anhidro (3 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 18 horas, se enfrió hasta t.a., se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EP:EtOAc de 90:10 a

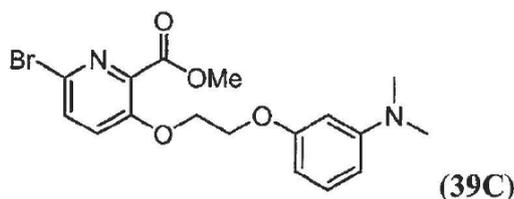
80:20, para proporcionar el compuesto deseado acetato de 2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etilo (**39A**).

Paso 2: Preparación de 2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etanol (**39B**)



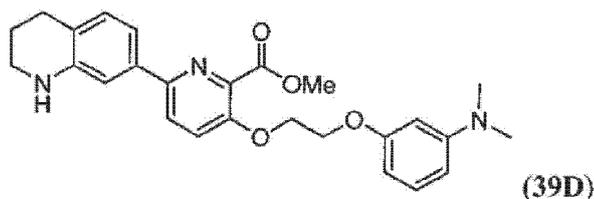
5 Se añadió una cantidad catalítica de metóxido de sodio (suficiente para asegurar una disolución básica) a una disolución de 2-(3-(dimetilamino)fenoxi)acetato de etilo (**39A**) (0,545 g, 2,44 mmol) en MeOH anhidro (7 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 horas antes de que se añadiese una pequeña cantidad de resina ácida (Dowex 50WX8-200). Se filtró la mezcla de reacción, se concentró bajo presión reducida y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EP:EtOAc de 66:34 a 50:50, para proporcionar el compuesto deseado 2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etanol (**39B**).

10 Paso 3: Preparación de 6-bromo-3-(2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etoxi)picolinato de metilo (**39C**).



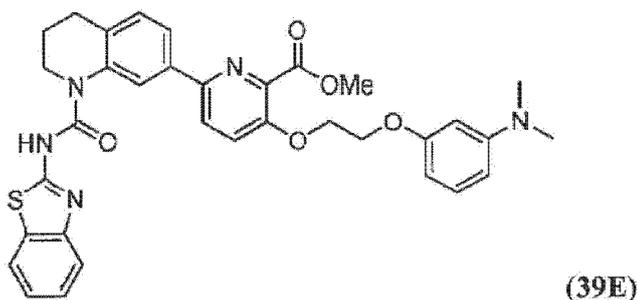
15 Se añadió PPh₃ fijada a poliestireno (0,77 g de 1 mmol/g, 0,77 mmol, 1,5 eq.) a una disolución de 6-bromo-3-hidroxipicolinato de metilo (0,119 g, 0,51 mmol) y 2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etanol (**39B**) (0,093 g, 0,51 mmol) en DCM seco (5 mL). Se añadió a esto, gota a gota, azodicarboxilato de dietilo (0,134 mg, 0,77 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 4 horas, se filtró para eliminar la resina, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EP:EtOAc de 75:25 a 60:40 para proporcionar el producto deseado 6-bromo-3-(2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etoxi)picolinato de metilo (**39C**).

20 Paso 4: Preparación de 3-(2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etoxi)-6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**39D**).



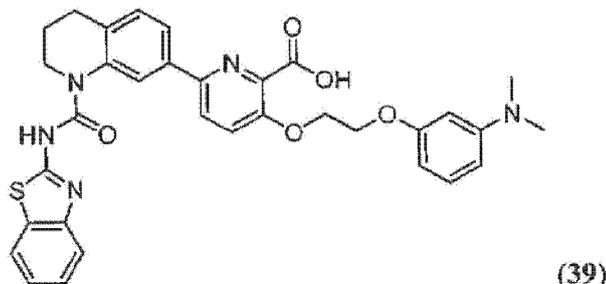
25 Se preparó 3-(2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etoxi)-6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**39D**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó 6-bromo-3-(2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etoxi)picolinato de metilo (**39C**) en lugar de 3-(benziloxi)-6-bromopicolinato de metilo (**29A**) en el Paso 2 del Ejemplo 29.

Paso 5: Preparación de 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etoxi)picolinato de metilo (**39E**).



Se preparó 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etoxi)picolinato de metilo (**39E**) mediante un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó 3-(2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etoxi)-6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**39D**) en lugar de 3-fenil-6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**29H**) en el Paso 9 del Ejemplo 29.

- 5 Paso 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**).

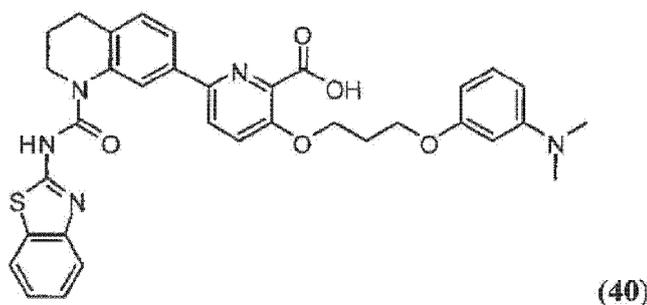


10 Se preparó el compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etoxi)picolínico (**39**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etoxi)picolínico (**39**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etoxi)picolinato de metilo (**39E**) en lugar de 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-fenilpicolinato de metilo (**29I**) en el Paso 10 del Ejemplo 29. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (1H, s), 7,84 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,40-7,10 (5H, m), 6,92 (1H, s, ancho), 6,40-6,28 (3H, m), 4,53 (2H, t), 4,42 (2H, t), 3,82 (2H, s, ancho), 2,92 (6H, s), 2,69 (2H, t), 1,96 (2H, m). EM (ESI(+)) m/z 610,0 (M+H).

15

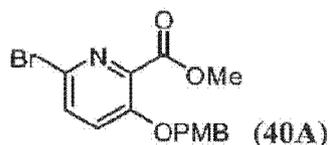
Ejemplo 40

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**).



20

Paso 1: Preparación de 6-bromo-3-(4-metoxibenciloxi)picolinato de metilo (**40A**).

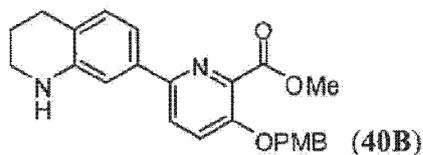


25

Se añadió gota a gota bromuro de 4-metoxibencilo (0,095 g, 0,47 mmol) a una suspensión de 6-bromo-3-hidroxipicolinato de metilo (**26B**) (0,100 g, 0,43 mmol) y K₂CO₃ (0,089 g, 0,65 mmol) en acetona anhidra (2,5 mL). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 3,5 horas, se enfrió hasta t.a., y se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se lavaron las fases orgánicas con NaOH 1M y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EP:EtOAc de 84:16 a 72:28 para proporcionar el producto deseado 6-bromo-3-(4-metoxibenciloxi) picolinato de metilo (**40A**).

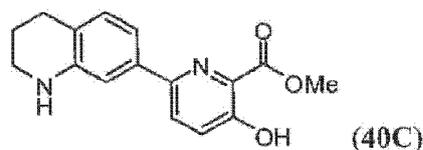
30

Paso 2: Preparación de 3-(4-metoxibenciloxi)-6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**40B**)



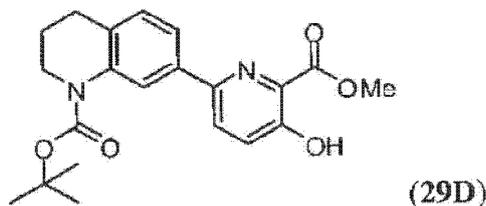
5 Se preparó 3-(4-metoxibenciloxi)-6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**40B**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó 6-bromo-3-(4-metoxibenciloxi)picolinato de metilo (**40A**) en lugar de 3-(benciloxi)-6-bromopicolinato de metilo (**29A**) en el Paso 2 del Ejemplo 29.

Paso 3: Preparación de 3-hidroxi-6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**40C**)



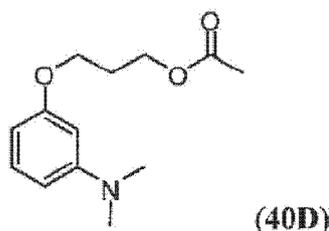
10 Se preparó 3-hidroxi-6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**40C**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó 3-(4-metoxibenciloxi)-6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**40B**) en lugar de 7-(6-(metoxicarbonil)-5-(trifluorometilsulfonilo)piridin-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxilato de *terc.*-butilo (**29E**) en el Paso 6 del Ejemplo 29.

Paso 4: Preparación de 7-(5-hidroxi-6-(metoxicarbonil)piridin-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxilato de *terc.*-butilo (**29D**).



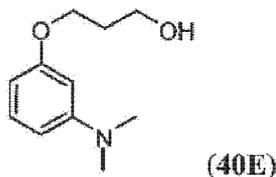
15 Se calentó a reflujo durante 17 horas una disolución de dicarbonato de di-*terc.*-butilo (0,057 g, 0,26 mmol) y 3-hidroxi-6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**40C**) (0,067 g, 0,24 mmol) en THF seco (3 mL), se enfrió hasta t.a., se diluyó con EtOAc, y se lavó con solución saturada de NaHCO₃. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc, y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un
20 gradiente de EP:EtOAc de 88:12 a 75:25 para proporcionar el producto deseado 7-(5-hidroxi-6-(metoxicarbonil)-piridin-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxilato de *terc.*-butilo (**29D**).

Paso 5: Preparación de 3-(3-(dimetilamino)fenoxi)acetato de propilo (**40D**).



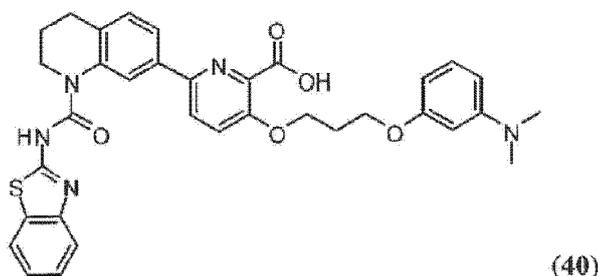
25 Se preparó 3-(3-(dimetilamino)fenoxi)acetato de propilo (**40D**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, salvo porque se utilizó acetato de 2-bromopropilo en lugar de acetato de 2-bromoetilo en el Paso 1 del Ejemplo 39.

Paso 6: Preparación de 3-(3-(dimetilamino)fenoxi)propan-1-ol (**40E**).



5 Se preparó 3-(3-(dimetilamino)fenoxi)propan-1-ol (**40E**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, salvo porque se utilizó 3-(3-(dimetilamino)fenoxi)acetato de propilo (**40D**) en lugar de 2-(3-(dimetilamino)fenoxi)acetato de etilo (**39A**) en el Paso 2 del Ejemplo 39.

Paso 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**).

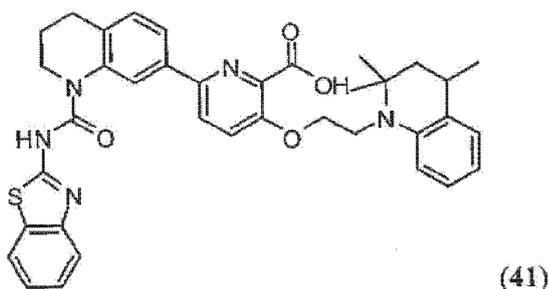


10 Se preparó el compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(3-(3-(dimetilamino)fenoxi)propoxi)picolínico (**40**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 6-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(3-(3-(dimetilamino)fenoxi)propoxi)picolínico (**40**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, salvo porque se utilizó 7-(5-hidroxi-6-(metoxicarbonil)piridin-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2*H*)-carboxilato de *terc.*-butilo (**29D**) en lugar de 6-bromo-3-hidroxicolinato de metilo (**26B**) y se utilizó 3-(3-(dimetilamino)fenoxi)propan-1-ol (**40E**) en lugar de 2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etanol (**39B**) en el Paso 3 del Ejemplo 39. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (1H, s), 7,82 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,40-7,30 (2H, m), 7,26-7,9 (3H, m), 6,97 (1H, s, ancho), 6,38-6,29 (3H, m), 4,35 (2H, t), 4,27 (2H, t), 3,79 (2H, s, ancho), 2,92 (6H, s), 2,68 (2H, t), 2,36 (2H, m), 1,92 (2H, m). EM (ESI(+)): m/z 624,1 (M+H).

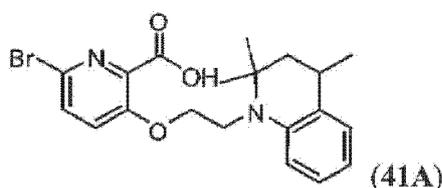
15

Ejemplo 41

20 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(2*H*)-il)etoxi)picolínico (**41**):



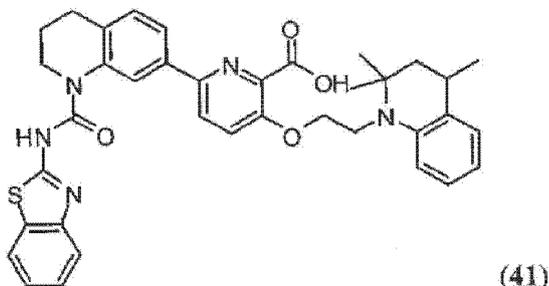
Paso 1: Preparación de ácido 6-bromo-3-(2-(2,2,4-trimetil-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)etoxi)picolínico (**41A**).



25 Se preparó ácido 6-bromo-3-(2-(2,2,4-trimetil-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)etoxi)picolínico (**41A**) siguiendo un

procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, salvo porque se utilizó 1-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4,7-tetrametilquinolina en lugar de 2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etanol (**39B**) en el Paso 3 del Ejemplo 39.

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

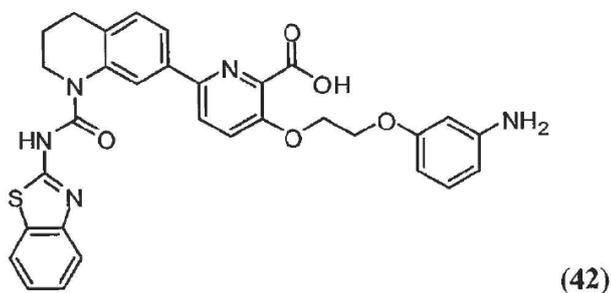


5

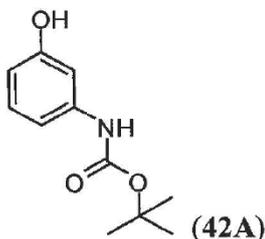
Se preparó el compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(2-(2,2,4-trimetil-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)etoxi)picolínico (**41**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(2-(2,2,4-trimetil-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)etoxi)-picolínico (**41**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 39, salvo porque se utilizó ácido 6-bromo-3-(2-(2,2,4-trimetil-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)etoxi)picolínico (**41A**) en lugar de 2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etanol (**39B**) en el Paso 3 del Ejemplo 39. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,31 (1H, s), 7,79 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,62 (1H, dd), 7,55-7,45 (2H, m), 7,35 (1H, dt), 7,22-7,16 (2H, m), 6,96 (1H, d), 6,42-6,38 (2H, m), 4,12 (2H, m), 3,93 (2H, t), 3,74 (2H, m), 3,41 (2H, m), 2,79 (2H, t), 2,18 (3H, s), 1,90 (2H, m), 1,76 (1H, m), 1,30 (3H, s), 1,22 (3H, d), 1,12 (3H, s).

10

15 Ejemplo 42 Síntesis de ácido 3-(2-(3-aminofenoxi)etoxi)-6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolínico (**42**)

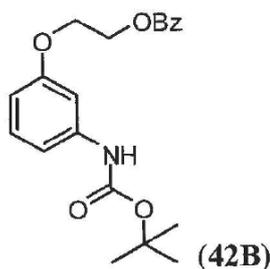


Paso 1: Preparación de 3-hidroxifenilcarbamato de *tert.*-butilo (**42A**)



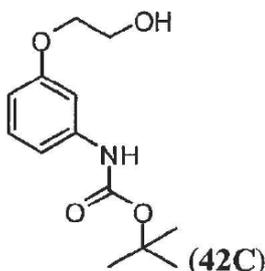
20 Se preparó 3-hidroxifenilcarbamato de *tert.*-butilo (**42A**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 40, salvo porque se utilizó 3-aminofenol en lugar de 3-hidroxi-6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**40C**) en el Paso 4 del Ejemplo 40.

Paso 2: Preparación de benzoato de 2-(3-(*tert.*-butoxicarbonilamino)fenoxi)etilo (**42B**).



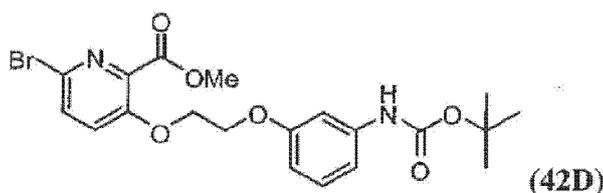
5 Se preparó benzoato de 2-(3-(*tert.*-butoxicarbonilamino)fenoxi)etilo (**42B**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, salvo que se utilizó 3-hidroxifenilcarbamato de *tert.*-butilo (**42A**) en lugar de 3-(dimetilamino)fenol y se utilizó benzoato de 2-bromoetilo en lugar de acetato de 2-bromoetilo en el Paso 1 del Ejemplo 39.

Paso 3: Preparación de 3-(2-hidroxietoxi)fenilcarbamato de *tert.*-butilo (**42C**).



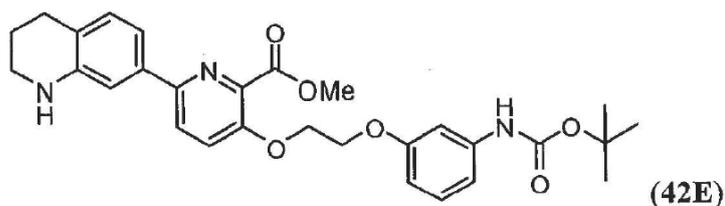
10 Se preparó 3-(2-hidroxietoxi)fenilcarbamato de *tert.*-butilo (**42C**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, salvo porque se utilizó 2-(3-(*tert.*-butoxicarbonilamino)fenoxi)benzoato de etilo (**42B**) en lugar de 2-(3-(dimetilamino)fenoxi)acetato de etilo (**39A**) en el Paso 2 del Ejemplo 39.

Paso 4: Preparación de 6-bromo-3-(2-(3-(*tert.*-butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)picolinato de metilo (**42D**).



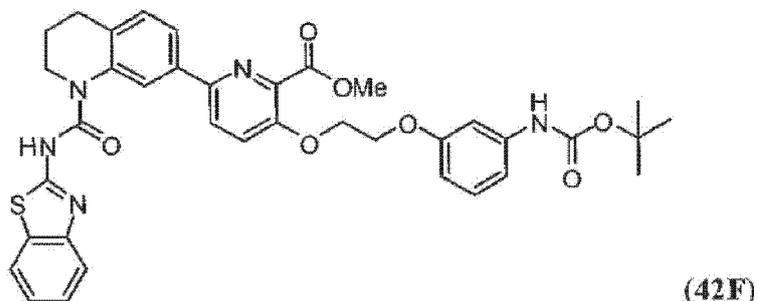
15 Se preparó 6-bromo-3-(2-(3-(*tert.*-butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)picolinato de metilo (**42D**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, salvo porque se utilizó 3-(2-hidroxietoxi)fenilcarbamato de *tert.*-butilo (**42C**) en lugar de 2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etanol (**39B**) en el Paso 3 del Ejemplo 39.

Paso 5: Preparación de 3-(2-(3-(*tert.*-butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)-6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**42E**)



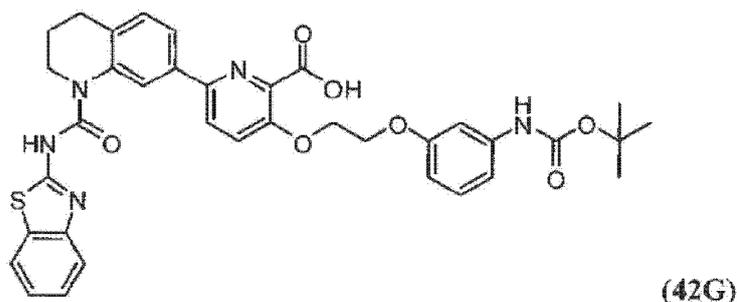
20 Se preparó 3-(2-(3-(*tert.*-butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)-6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**42E**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó 6-bromo-3-(2-(3-(*tert.*-butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)picolinato de metilo (**42D**) en lugar de 3-(benciloxi)-6-bromopicolinato de metilo (**29A**) en el Paso 2 del Ejemplo 29.

Paso 6: Preparación de 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(3-(*tert.*-butoxicarbonil-amino)fenoxi)etoxi)picolinato de metilo (**42F**).



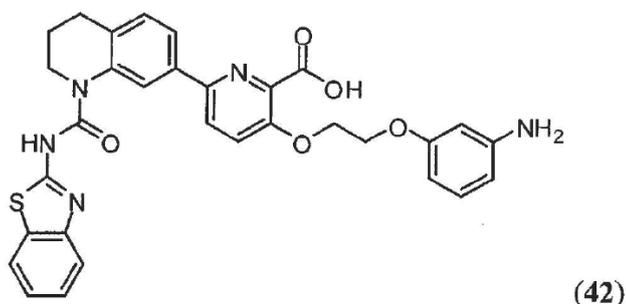
5 Se preparó 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(3-(*tert.*-butoxicarbonil-amino)fenoxi)etoxi)picolinato de metilo (**42F**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó 3-(2-(3-(*tert.*-butoxicarbonil-amino)fenoxi)etoxi)-6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**42E**) en lugar de 3-fenil-6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**29H**) en el Paso 9 del Ejemplo 29.

Paso 7: Preparación de ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(3-(*tert.*-butoxicarbonil-amino)fenoxi)etoxi)picolínico (**42G**).



10 Se preparó ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(3-(*tert.*-butoxicarbonil-amino)fenoxi)etoxi)picolínico (**42G**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(3-(*tert.*-butoxicarbonil-amino)fenoxi)etoxi)picolinato de metilo (**42F**) en lugar de 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-fenilpicolinato de metilo (**29I**) en el Paso 10 del Ejemplo 29. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (1H, s), 7,85 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 7,60 (1H, d), 7,35-7,13 (5H, m), 6,97-6,85 (3H, m), 6,62 (1H, dd), 4,52 (2H, t), 4,44 (2H, t), 3,81 (2H, s, ancho), 2,68 (2H, t), 1,96 (2H, m), 1,48 (9H, s).

Paso 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**).

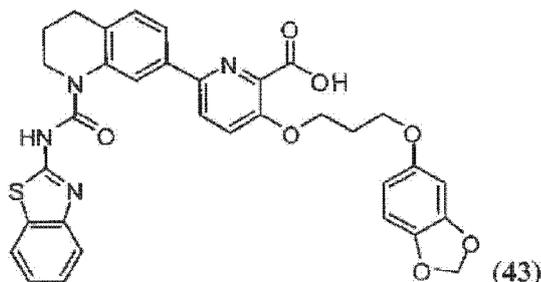


20 Se preparó el compuesto del título ácido 3-(2-(3-aminofenoxi)etoxi)-6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolínico (**42**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó el compuesto ácido 3-(2-(3-aminofenoxi)etoxi)-6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolínico (**42**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 34, salvo porque se utilizó ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(3-(*tert.*-butoxicarbonil-amino)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.*-butoxicarbonil-amino)fenoxi)metil)fenil)picolínico (**34E**) en el Paso 6 del Ejemplo 34. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,29 (1H, s), 7,97 (1H, d), 7,81 (1H, d),

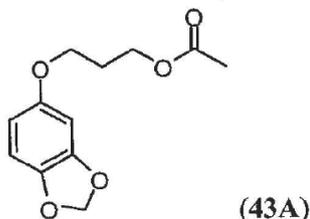
7,77 (1H, d), 7,68 (1H, dd), 7,46 (1H, m, ancho), 7,37 (1H, dt), 7,29-7,12 (3H, m), 6,61-6,50 (3H, m), 4,47 (2H, t), 4,28 (2H, t), 3,94 (2H, t), 2,81 (2H, t), 1,94 (2H, m). EM (ESI(+)): m/z 582,1 (M+H).

Ejemplo 43

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

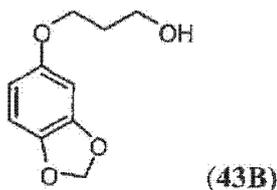


Paso 1: Preparación de acetato de 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)propilo (**43A**)



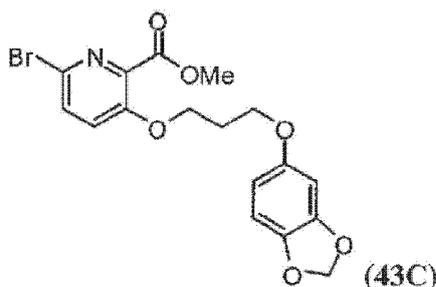
- 10 Se preparó acetato de 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)propilo (**43A**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, salvo porque se utilizó sesamol se utilizó en lugar de 3-(dimetilamino)fenol y se utilizó acetato de 2-bromopropilo en lugar de acetato de 2-bromoetilo en el Paso 1 del Ejemplo 39.

Paso 2: Preparación de 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)propan-1-ol (**43B**)



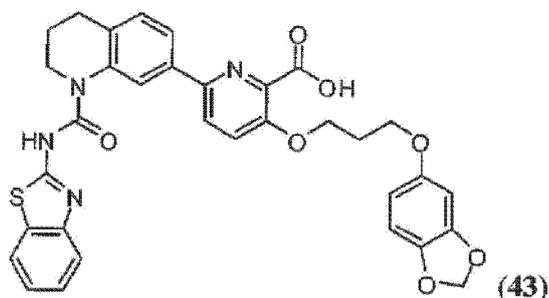
- 15 Se preparó 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)propan-1-ol (**43B**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, salvo porque se utilizó acetato de 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)propilo (**43A**) en lugar de acetato de 2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etilo (**39A**) en el Paso 2 del Ejemplo 39.

Paso 3: Preparación de 3-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)propoxi)-6-bromopicolinato de metilo (**43C**)



- 20 Se preparó 3-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)propoxi)-6-bromopicolinato de metilo (**43C**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, salvo porque se utilizó 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)propan-1-ol (**43B**) en lugar de 2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etanol (**39B**) en el Paso 3 del Ejemplo 39.

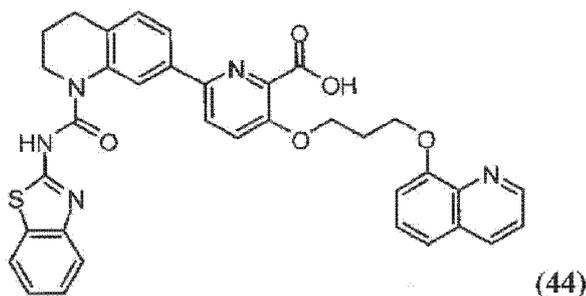
Paso 4: Preparación del compuesto del título ácido 3-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)propoxi)-6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolínico (**43**).



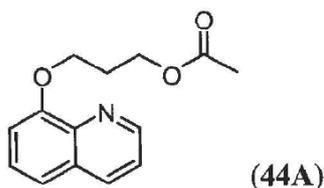
5 Se preparó el compuesto del título ácido 3-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)propoxi)-6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolínico (**43**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 3-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)propoxi)-6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolínico (**43**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó 3-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)propoxi)-6-bromopicolinato de metilo (**43C**) en lugar de 3-(benciloxi)-6-bromopicolinato de metilo (**29A**) en el Paso 2 del Ejemplo 29.

10 Ejemplo 44

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

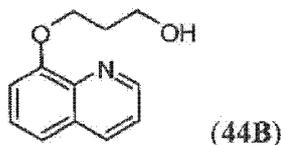


Paso 1: Preparación de acetato de 3-(quinolin-8-iloxi)propilo (**44A**).



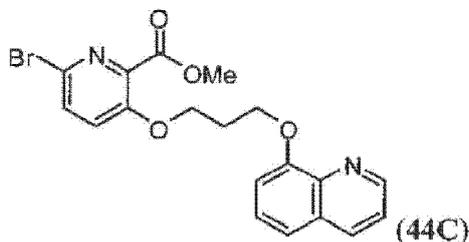
15 Se preparó acetato de 3-(quinolin-8-iloxi)propilo (**44A**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, salvo porque se utilizó acetato de 2-bromopropil en lugar de acetato de 2-bromoetil y se utilizó 8-hidroxiquinolina en lugar de 3-(dimetilamino)fenol en el Paso 1 del Ejemplo 39.

Paso 2: Preparación de 3-(quinolin-8-iloxi)propan-1-ol (**44B**).



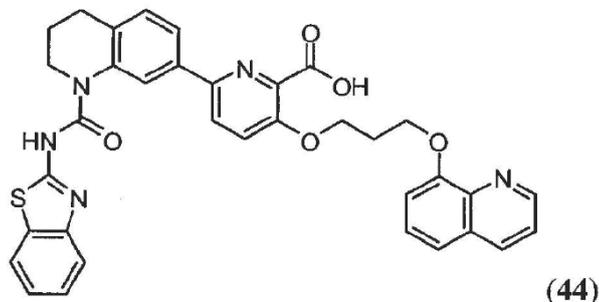
20 Se preparó 3-(quinolin-8-iloxi)propan-1-ol (**44B**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, salvo porque se utilizó acetato de 3-(quinolin-8-iloxi)propilo (**44A**) en lugar de acetato de 2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etil (**39A**) en el Paso 2 del Ejemplo 39.

Paso 3: Preparación de 6-bromo-3-(3-(quinolin-8-iloxi)propoxi)picolinato de metilo (**44C**).



5 Se preparó 6-bromo-3-(3-(quinolin-8-iloxi)propoxi)picolinato de metilo (**44C**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, salvo porque se utilizó 3-(quinolin-8-iloxi)propan-1-ol (**44B**) en lugar de 2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etanol (**39B**) en el Paso 3 del Ejemplo 39.

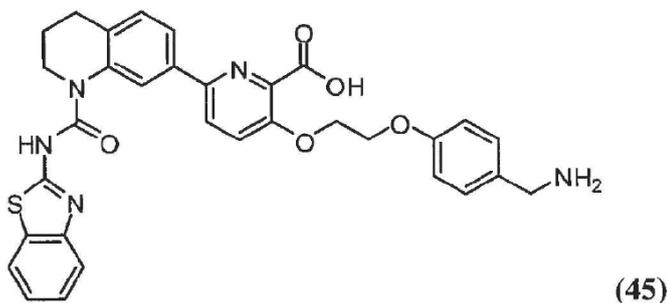
Paso 4: Preparación del compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(3-(quinolin-8-iloxi)propoxi)picolínico (**44**).



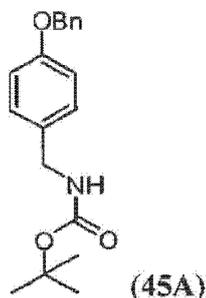
10 Se preparó el compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(3-(quinolin-8-iloxi)propoxi)picolínico (**44**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(3-(quinolin-8-iloxi)propoxi)picolínico (**44**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo que se utilizó 6-bromo-3-(3-(quinolin-8-iloxi)propoxi)picolinato de metilo (**44C**) se utilizó en lugar de 3-(benciloxi)-6-bromopicolinato de metilo (**29A**) en el Paso 2 del Ejemplo 29.

Ejemplo 45

15 Síntesis de ácido 3-(2-(4-(aminometil)fenoxi)etoxi)-6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolínico (**45**):

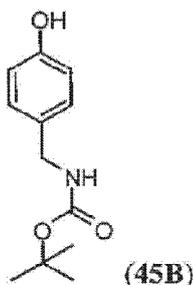


Paso 1: Preparación de 4-(benciloxi)bencilcarbamato de *terc.*-butilo (**45A**)



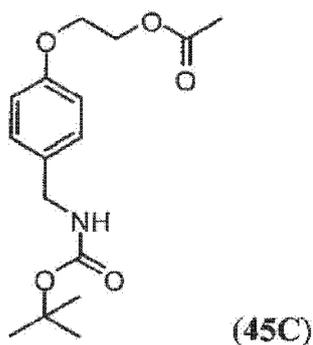
5 Se añadió dicarbonato de di-*terc.*-butilo (0,934 g, 4,3 mmol) a una disolución de 4-benciloxibencilamina (0,83 g, 3,89 mmol) y NaOH (0,171 g, 4,3 mmol) en agua (15 mL) y THF (5 mL). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 4 horas, se concentró bajo presión reducida para eliminar THF, y se extrajo con DCM. Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EP:EtOAc de 92:8 a 87:13 para proporcionar el producto deseado 4-(benciloxi)bencilcarbamato de *terc.*-butilo (**45A**).

Paso 2: Preparación de 4-hidroxibencilcarbamato de *terc.*-butilo (**45B**).



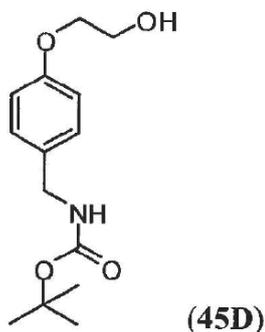
10 Se preparó 4-hidroxibencilcarbamato de *terc.*-butilo (**45B**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 29, salvo porque se utilizó 4-(benciloxi)bencilcarbamato de *terc.*-butilo (**45A**) en lugar de 7-(5-(benciloxi)-6-(metoxicarbonil)piridin-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2*H*)-carboxilato de *terc.*-butilo (**29C**) en el Paso 4 del Ejemplo 29.

Paso 3: Preparación de acetato de 2-(4-((*terc.*-butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)etilo (**45C**).



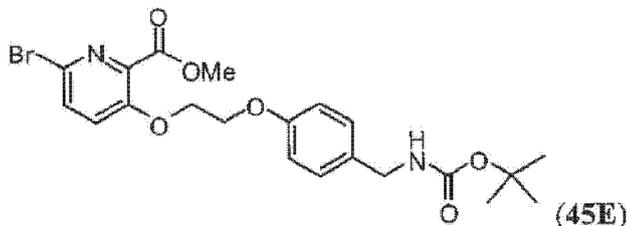
15 Se preparó acetato de 2-(4-((*terc.*-butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)etilo (**45C**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, salvo porque se utilizó 4-hidroxibencilcarbamato de *terc.*-butilo (**45B**) en lugar de 3-(dimetilamino)fenol en el Paso 1 del Ejemplo 39.

Paso 4: Preparación de 4-(2-hidroxi-etoxi)bencilcarbamato de *tert.*-butilo (**45D**).



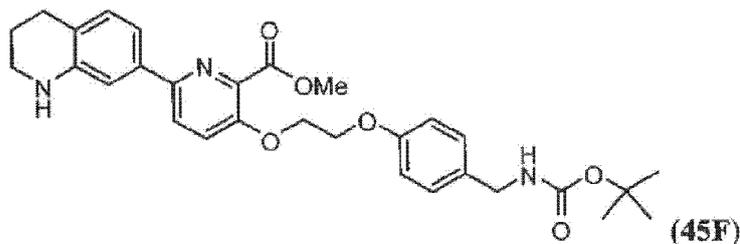
5 Se preparó 4-(2-hidroxi-etoxi)bencilcarbamato de *tert.*-butilo (**45D**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, salvo porque se utilizó acetato de 2-(4-((*tert.*-butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)etilo (**45C**) en lugar de acetato de 2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etilo (**39A**) en el Paso 2 del Ejemplo 39.

Paso 5: Preparación de 6-bromo-3-(2-(4-((*tert.*-butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)etoxi)picolinato de metilo (**45E**).



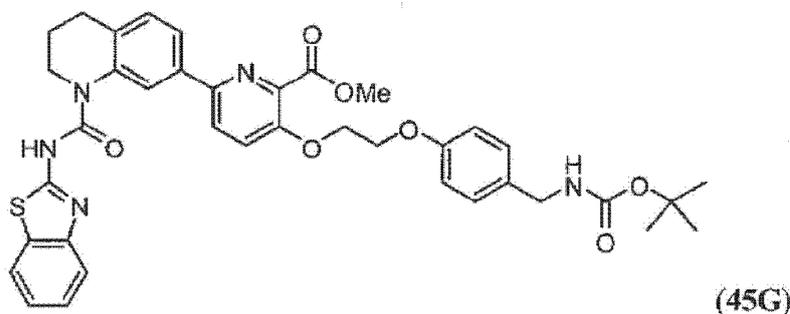
10 Se preparó 6-bromo-3-(2-(4-((*tert.*-butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)etoxi)picolinato de metilo (**45E**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, salvo porque se utilizó 4-(2-hidroxi-etoxi)bencilcarbamato de *tert.*-butilo (**45D**) en lugar de 2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etanol (**39B**) en el Paso 3 del Ejemplo 39.

Paso 6: Preparación de 3-(2-(4-((*tert.*-butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)etoxi)-6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7il)-picolinato de metilo (**45F**).



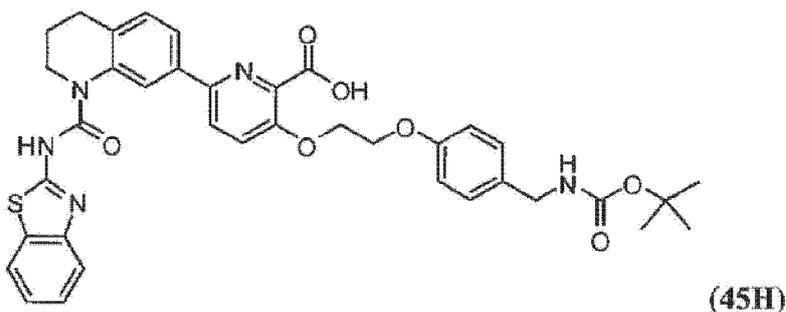
15 Se preparó 3-(2-(4-((*tert.*-butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)etoxi)-6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7il)-picolinato de metilo (**45F**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó 6-bromo-3-(2-(4-((*tert.*-butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)etoxi)picolinato de metilo (**45E**) en lugar de 3-(benciloxi)-6-bromopicolinato de metilo (**29A**) en el Paso 2 del Ejemplo 29.

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



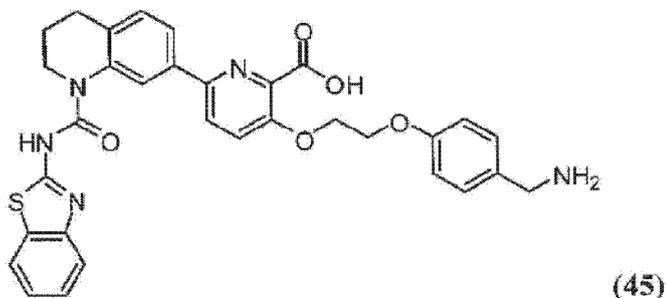
5 Se preparó 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(4-((*tert.*-butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)etoxi)picolinato de metilo (**45G**) mediante un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó 3-(2-(4-((*tert.*-butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)etoxi)-6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-picolinato de metilo (**45F**) en lugar de 3-fenil-6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**29H**) en el Paso 9 del Ejemplo 29.

10 Paso 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**).



15 Se preparó 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**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(4-((*tert.*-butoxicarbonilamino)metil)fenoxi)etoxi)picolinato de metilo (**45G**) en lugar de 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-fenilpicolinato de metilo (**29I**) en el Paso 10 del Ejemplo 29.

Paso 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**).



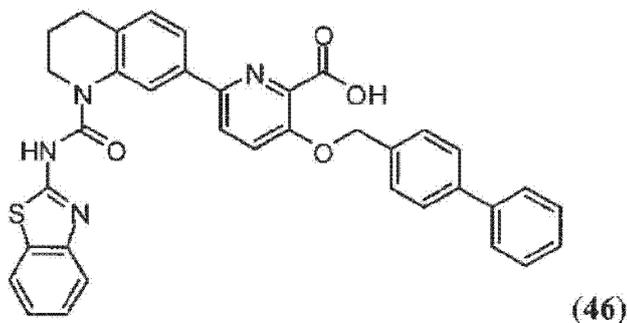
20 Se preparó el compuesto del título ácido 3-(2-(4-(aminometil)fenoxi)etoxi)-6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolínico (**45**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó el compuesto ácido 3-(2-(4-(aminometil)fenoxi)etoxi)-6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolínico (**45**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 34, salvo porque se utilizó 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 el Paso 6 del Ejemplo 34. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,29 (1H, s, ancho), 8,04 (1H, s, muy ancho), 7,98 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,68 (1H, dd), 7,45 (1H, s, ancho), 7,41-7,35 (3H, m), 7,28-7,19

25

(2H, m), 7,04 (2H, d), 4,48 (2H, m), 4,35 (2H, m), 3,96 (4H, m), 2,81 (2H, t), 1,92 (2H, m). EM (ESI(+)): m/z 596,1 (M+H).

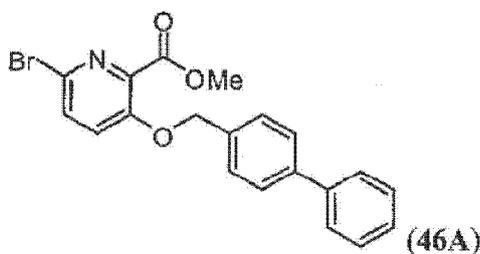
Ejemplo 46

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



5

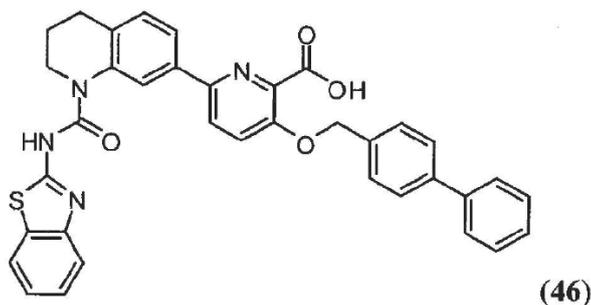
Paso 1: Preparación de 3-(bifenil-4-ilmetoxi)-6-bromopicolinato de metilo (**46A**).



10

Se preparó 3-(bifenil-4-ilmetoxi)-6-bromopicolinato de metilo (**46A**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 39, salvo porque se utilizó 4-bifenilmetanol en lugar de 2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etanol (**39B**) en el Paso 3 del Ejemplo 39.

Paso 2: Preparación del compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(bifenil-4-ilmetoxi)picolínico (**46**).

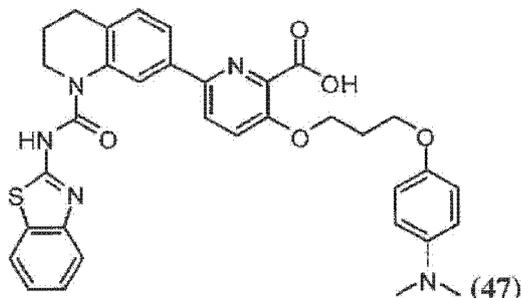


15

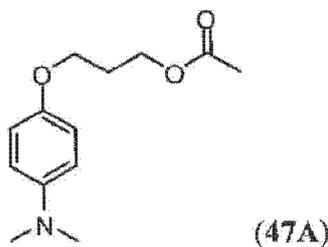
Se preparó el compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(bifenil-4-ilmetoxi)picolínico (**46**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(bifenil-4-ilmetoxi)picolínico (**46**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó 3-(bifenil-4-ilmetoxi)-6-bromopicolinato de metilo (**46A**) en lugar de 3-(benciloxi)-6-bromopicolinato de metilo (**29A**) en el Paso 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**):

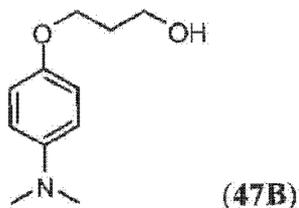


- 5 Paso 1: Preparación de acetato de 3-(4-(dimetilamino)fenoxi)propilo (**47A**).



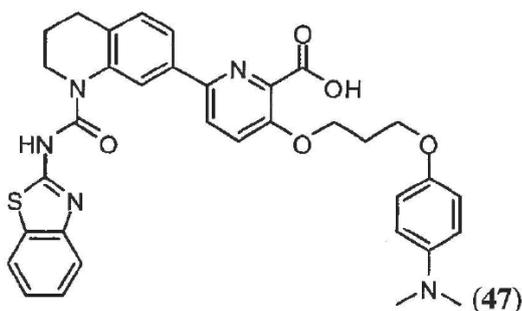
Se preparó acetato de 3-(4-(dimetilamino)fenoxi)propilo (**47A**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, salvo porque se utilizó acetato de 2-bromopropilo en lugar de acetato de 2-bromoetilo y se utilizó 4-(dimetilamino)fenol en lugar de 3-(dimetilamino)fenol en el Paso 1 del Ejemplo 39.

- 10 Paso 2: Preparación de 3-(4-(dimetilamino)fenoxi)propan-1-ol (**47B**).



Se preparó 3-(4-(dimetilamino)fenoxi)propan-1-ol (**47B**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, salvo porque se utilizó acetato de 3-(4-(dimetilamino)fenoxi)propilo (**47A**) en lugar de acetato de 2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etilo (**39A**) en el Paso 2 del Ejemplo 39.

- 15 Paso 3: Preparación de 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**).

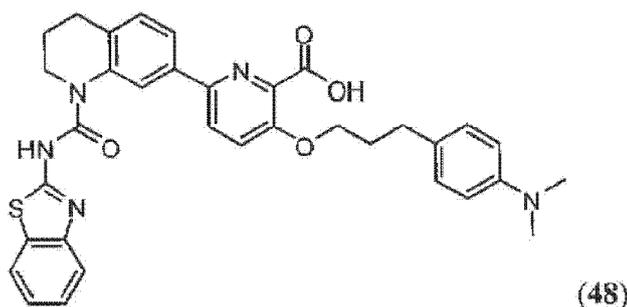


Se preparó el compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(3-(4-(dimetilamino)fenoxi)propoxi)picolínico (**47**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 6-(1-

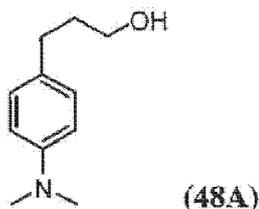
- (benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(3-(4-(dimetilamino)fenoxi)propoxi)picolínico (**47**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, salvo porque se utilizó 7-(5-hidroxi-6-(metoxicarbonil)piridin-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2*H*)-carboxilato de *terc.*-butilo (**29D**) en lugar de 6-bromo-3-hidroxipicolinato de metilo (**26B**) y se utilizó 3-(4-(dimetilamino)fenoxi)propan-1-ol (**47B**) en lugar de 2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etanol (**39B**) en el Paso 3 del Ejemplo 39. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,28 (1H, s), 7,95 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,67 (1H, dd), 7,47 (1H, d, ancho), 7,37 (1H, dt), 7,28-7,19 (2H, m), 6,90-6,75 (4H, m), 4,26 (2H, t), 4,08 (2H, t), 3,94 (2H, t), 2,84-2,77 (8H, m), 2,14 (2H, m), 1,93 (2H, m). EM (ESI(+)): m/z 624,1 (M+H).

Ejemplo 48

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

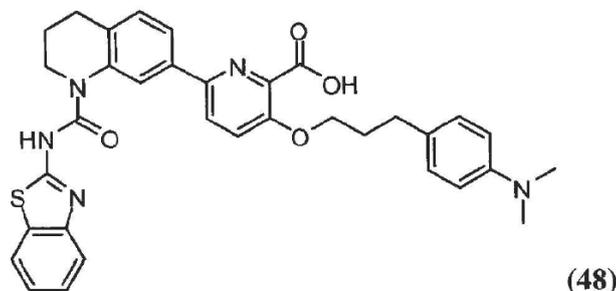


Paso 1: Preparación de 3-(4-(dimetilamino)fenil)propan-1-ol (**48A**).



- 15 Se añadió LiAlH₄ (0,066 g, 1,71 mmol) a una disolución de 4-(dimetilamino)cinamaldehído (0,10 g, 0,57 mmol) en THF anhidro (2 mL). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 2 horas y se enfrió hasta t.a. Se añadió a la mezcla de reacción HCl 1M gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción durante 5 minutos antes de añadir NaHCO₃ saturado, y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EP:EtOAc 2:1 para proporcionar el producto deseado 3-(4-(dimetilamino)fenil)propan-1-ol (**48A**).

Paso 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**).

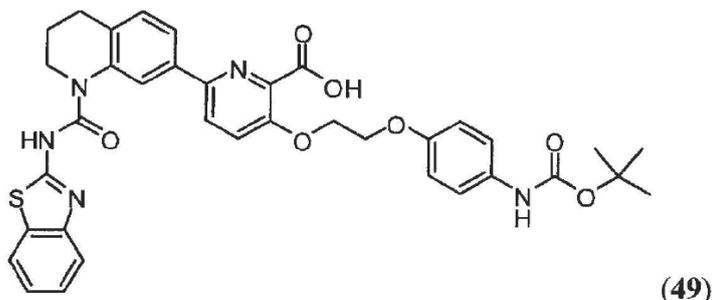


- 25 Se preparó el compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(3-(4-(dimetilamino)fenil)propoxi)picolínico (**48**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 6-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(3-(4-(dimetilamino)fenil)propoxi)picolínico (**48**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, salvo porque se utilizó 7-(5-hidroxi-6-(metoxicarbonil)piridin-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2*H*)-carboxilato de *terc.*-butilo (**29D**) en lugar de 6-bromo-3-hidroxipicolinato de metilo (**26B**) y se utilizó 3-(4-(dimetilamino)fenil)propan-1-ol (**48A**) en lugar de 2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etanol (**39B**) en el Paso 3

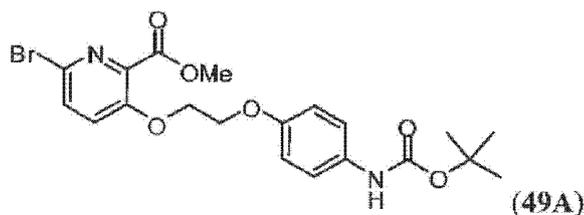
del Ejemplo 39. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 8,28 (1H, s), 7,93 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,70-7,62 (2H, m), 7,48 (1H, d, ancho), 7,37 (1H, dt), 7,27-7,12 (6H, m), 4,08 (2H, t), 3,94 (2H, t), 2,93 (6H, s), 2,81 (2H, t), 2,71 (2H, t), 2,02-1,90 (4H, m). EM (ESI(+)): m/z 608,1 (M+H).

Ejemplo 49

- 5 Síntesis de ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(4-(*tert.*-butoxicarbonil-amino)fenoxi)etoxi)picolínico (**49**):

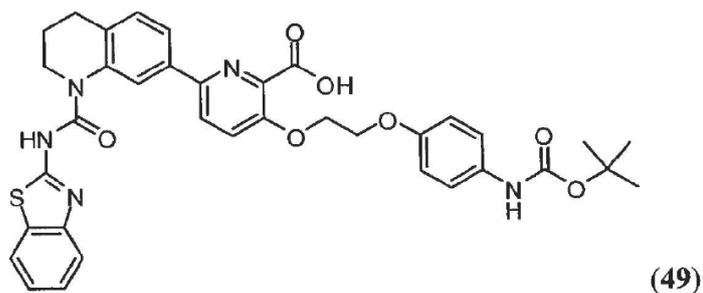


Paso 1: Preparación de 6-bromo-3-(2-(4-(*tert.*-butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)picolinato de metilo (**49A**).



- 10 Se preparó 6-bromo-3-(2-(4-(*tert.*-butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)picolinato de metilo (**49A**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, salvo porque se utilizó 4-(2-hidroxietoxi)fenilcarbamoilato de *tert.*-butilo en lugar de 2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etanol (**39B**) en el Paso 3 del Ejemplo 39.

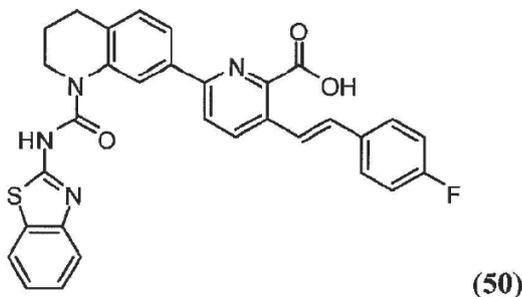
Paso 4: Preparación del compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(4-(*tert.*-butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)picolínico (**49**).



- 15 Se preparó 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**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(4-(*tert.*-butoxicarbonil-amino)fenoxi)etoxi)picolínico (**49**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó 6-bromo-3-(2-(4-(*tert.*-butoxicarbonilamino)fenoxi)etoxi)picolinato de metilo (**49A**) en lugar de 3-(benciloxi)-6-bromopicolinato de metilo (**29A**) en el Paso 2 del Ejemplo 29. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,18 (1H, s), 7,97 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,68-7,60 (2H, m), 7,48 (1H, t), 7,39 (1H, t), 7,26 (1H, m), 7,20-7,15 (2H, m), 6,89 (2H, d), 6,37 (1H, s), 4,53 (2H, m), 4,01 (2H, m), 4,02 (2H, t), 2,83 (2H, t), 2,08 (2H, m), 1,50 (9H, s).
- 20

Ejemplo 50

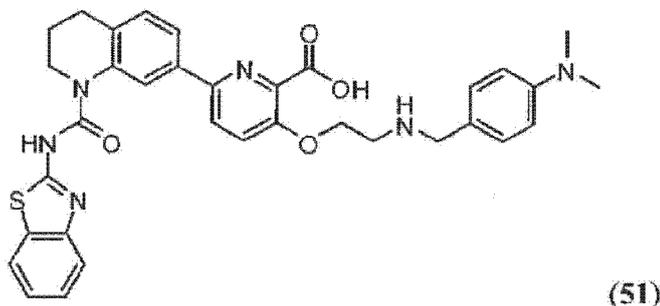
Síntesis de ácido (*E*)-6-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(4-fluoroestiril)picolínico (**50**):



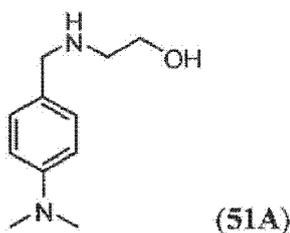
- 5 Se preparó el compuesto del título ácido (*E*)-6-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(4-fluoroestiril)picolínico (**50**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido (*E*)-6-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(4-fluoroestiril)picolínico (**50**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó ácido *trans*-2-(4-fluorofenil)vinilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el Paso 7 del Ejemplo 29. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,64 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,63-7,52 (4H, m), 7,41 (1H, d), 7,27-7,13 (5H, m), 6,97 (1H, t), 3,96 (1H, t), 2,80 (2H, t), 1,88 (2H, m). EM (ESI(+)): m/z 551,0 (M+H).
- 10

Ejemplo 51

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

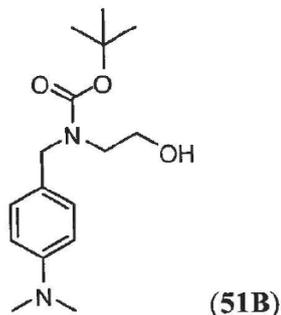


- 15 Paso 1: Preparación de 2-(4-(dimetilamino)encilamino)etanol (**51A**).



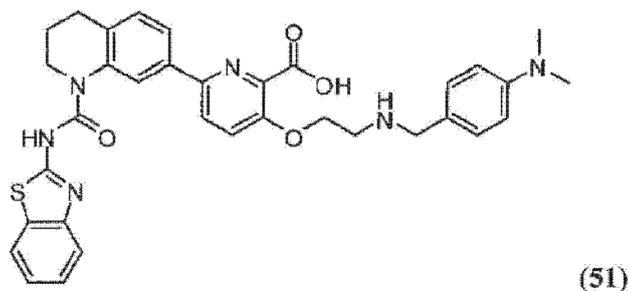
- 20 Se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas una disolución de 2-(dimetilamino)benzaldehído (0,50 g, 3,35 mmol) y etanolamina (0,409 g, 6,7 mmol) en EtOH anhidro (13 mL) antes de añadir triacetoxiborohidruro de sodio (1,42 g, 6,7 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 4,5 horas, se añadió agua, y se ajustó el pH a 12 con NaOH 5M. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se secaron las fases orgánicas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de DCM:MeOH 9:1 a 1:1 para proporcionar el producto deseado 2-(4-(dimetilamino)encilamino)etanol (**51A**).
- 25

Paso 2: Preparación de 4-(dimetilamino)bencil(2-hidroxietil)carbamato de *tert.*-butilo (**51B**).



5 Se preparó 4-(dimetilamino)bencil(2-hidroxietil)carbamato de *tert.*-butilo (**51B**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 40, salvo porque se utilizó 2-(4-(dimetilamino)bencilamino)etanol (**51A**) en lugar de 3-hidroxi-6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolinato de metilo (**40C**) en el Paso 4 del Ejemplo 40.

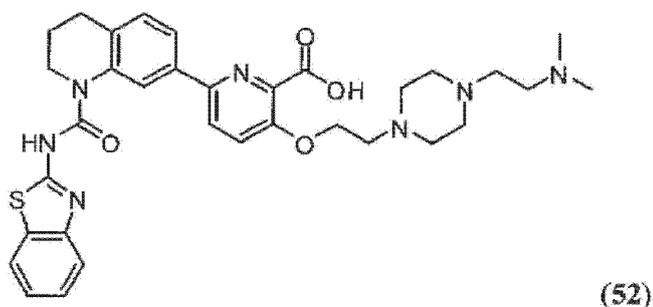
Paso 3: Preparación de ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(4-(dimetilamino)bencilamino)etoxi)picolínico (**51**).



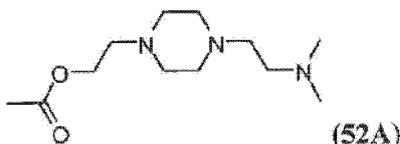
10 Se preparó el compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(4-(dimetilamino)bencilamino)etoxi)picolínico (**51**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(4-(dimetilamino)bencilamino)etoxi)picolínico (**51**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 45, salvo porque se utilizó 4-(dimetilamino)bencil(2-hidroxietil)carbamato de *tert.*-butilo (**51B**) en lugar de 4-(2-hidroxietoxi)bencilcarbamato de *tert.*-butilo (**45D**) en el Paso 5 del Ejemplo 45. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,82 (2H, s, ancho), 8,31 (1H, s, ancho), 8,04 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 7,47 (1H, s, ancho), 7,41-7,20 (4H, m), 6,75 (2H, d), 4,43 (2H, t), 4,19 (1H, s, ancho), 3,95 (2H, t, ancho), 3,37 (2H, s, ancho), 2,91 (6H, s), 2,82 (2H, t), 1,94 (2H, m). EM (ESI(+)): m/z 623,0 (M+H).

Ejemplo 52

20 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**):

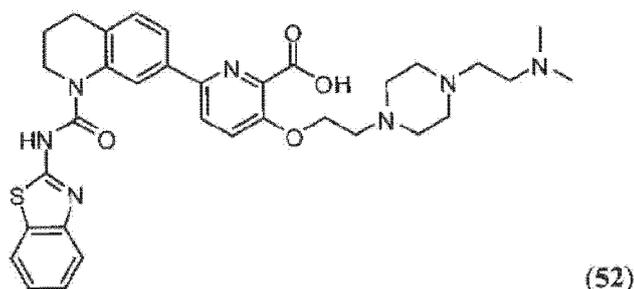


Paso 1: Preparación de acetato de 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)etilo (**52A**).



5 Se preparó acetato de 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)etilo (**52A**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, salvo porque se utilizó 1-(2-dimetilaminoetil)piperazina en lugar de 3-(dimetilamino)fenol en el Paso 1 del Ejemplo 39.

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

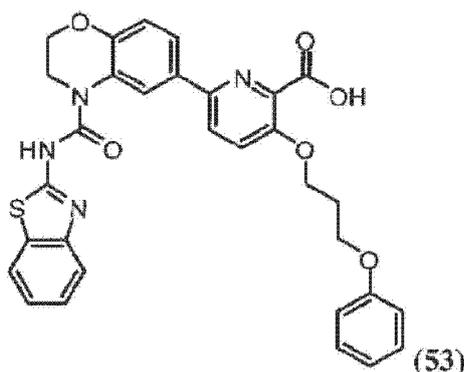


10 Se preparó el compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)etoxi)picolínico (**52**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 6-(1-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)etoxi)picolínico (**52**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, salvo porque se utilizó acetato de 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)etilo (**52A**) en lugar de acetato de 2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etilo (**39A**) en el Paso 2 del Ejemplo 39. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,31 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,83-7,74 (2H, m), 7,63 (1H, dd), 7,58 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,36 (1H, t), 7,24-7,16 (2H, m), 4,24 (4H, m), 3,93 (4H, m), 2,80 (4H, m), 2,64 (4H, s), 2,47 (4H, s), 2,25 (6H, s), 1,94 (2H, m). EM (ESI(+)): m/z 630,1 (M+H).

15

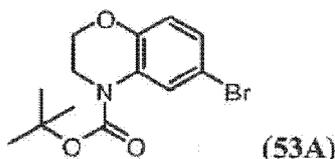
Ejemplo 53

Síntesis de ácido 6-(4-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-3-(3-fenoxipropoxi)picolínico (**53**):



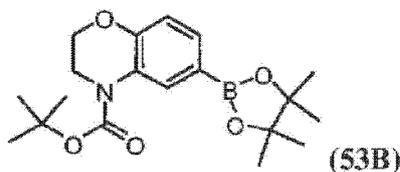
20

Paso 1: Preparación de 6-bromo-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina-4(3*H*)-carboxilato de *tert*.-butilo (**53A**).



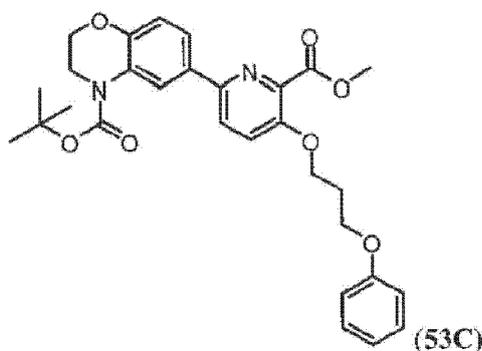
25 Se preparó 6-bromo-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina-4(3*H*)-carboxilato de *tert*.-butilo (**53A**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 23, salvo porque se utilizó 6-bromo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina (**7A**) en lugar de 7-bromo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**1E**) en el Paso 4 del Ejemplo 23.

Paso 2: Preparación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina-4(3*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**53B**).



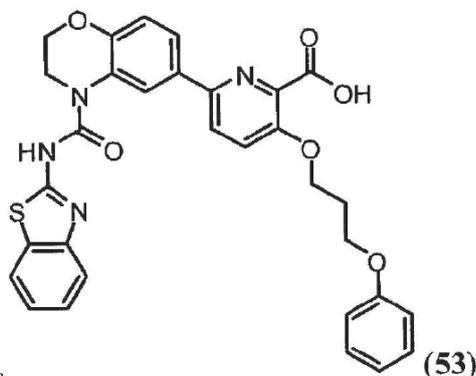
5 Se preparó 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina-4(3*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**53B**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 23, salvo porque se utilizó 6-bromo-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina-4(3*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**53A**) en lugar de 7-bromo-3,4-dihidroquinolina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**23D**) en el Paso 5 del Ejemplo 23.

Paso 3: Preparación de 6-(6-(metoxicarbonil)-5-(3-fenoxipropoxi)piridin-2-il)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina-4(3*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**53C**).



10 Se calentó a 90°C durante 6 horas una mezcla de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina-4(3*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**53B**) (72 mg, 0,20 mmol), 6-bromo-3-(3-fenoxipropoxi)-picolinato de metilo (**26C**) (72 mg, 0,20 mmol), K₂CO₃ (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).
 15 Se enfrió la mezcla de reacción hasta t.a., se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20% de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado 6-(6-(metoxicarbonil)-5-(3-fenoxipropoxi)piridin-2-il)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina-4(3*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**53C**). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,49 (1H, s), 7,74 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,24 (2H, m), 6,90 (4H, m), 4,31 (2H, t), 4,18 (2H, t), 4,25 (2H, t), 3,95 (3H, s), 3,85 (2H, t), 2,3 (2H, m), 1,58 (9H, s). LCMS (APCI): m/z 521,1 (M+H).

Paso 4: Preparación del compuesto del título ácido 6-(4-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]-oxazin-6-il)-3-(3-fenoxipropoxi)-picolínico (**53**).

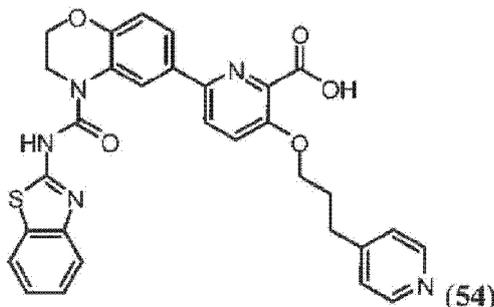


25 Se preparó el compuesto del título ácido 6-(4-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-3-(3-fenoxipropoxi)picolínico (**53**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 6-(4-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-3-(3-fenoxipropoxi)picolínico (**53**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 29, salvo porque se utilizó 6-(6-(metoxicarbonil)-5-(3-fenoxipropoxi)piridin-2-il)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina-4(3*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**53C**) en lugar de 7-(6-(metoxicarbonil)-5-(trifluorometil-

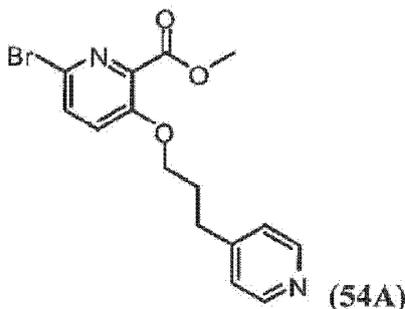
sulfonilo)piridin-2-il)-3,4-dihidroquinolina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*.-butilo (**29E**) en el Paso 6 del Ejemplo 29. LCMS (APCI): *m/z* 583,1 (M+H).

Ejemplo 54

- 5 Síntesis de ácido 6-(4-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-3-(3-(piridin-4-il)propoxi)picolínico (**54**):

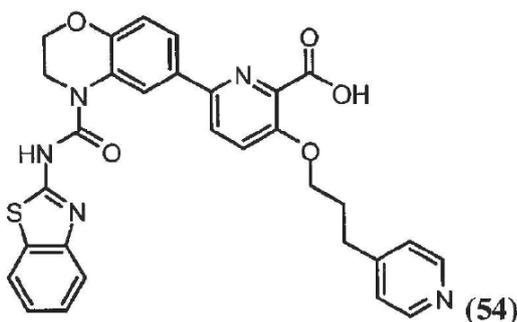


Paso 1: Preparación de 6-bromo-3-(3-(piridin-4-il)propoxi)picolinato metilo (**54A**).



- 10 Se preparó 6-bromo-3-(3-(piridin-4-il)propoxi)picolinato de metilo (**54A**) siguiendo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 39, salvo porque se utilizó 3-(piridin-4-il)propan-1-ol en lugar de 2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etanol en el Paso 3 del Ejemplo 39.

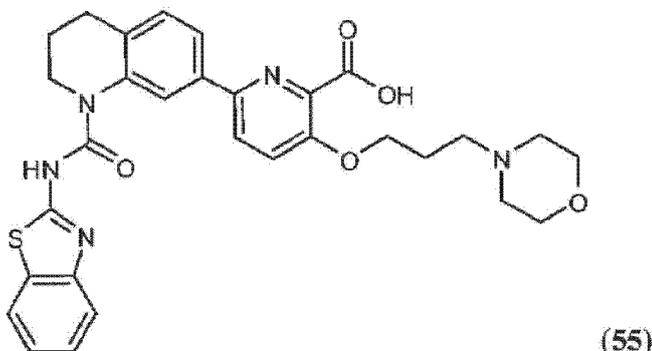
Paso 2: Preparación del compuesto del título ácido 6-(4-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-3-(3-(piridin-4-il)propoxi)picolínico (**54**).



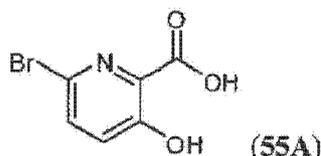
- 15 Se preparó el compuesto del título ácido 6-(4-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-3-(3-(piridin-4-il)propoxi)picolínico (**54**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 6-(4-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-3-(3-(piridin-4-il)propoxi)picolínico (**54**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 53, salvo porque se utilizó 6-bromo-3-(3-(piridin-4-il)propoxi)picolinato de metilo (**54A**) en lugar de 6-bromo-3-(3-fenoxipropoxi)picolinato de metilo (**26C**) en el Paso 3 del Ejemplo 53.
- 20 ¹H-NMR (300 MHz, MeOD): 8,42 (3H, m), 7,7 (2H, m), 7,6 (1H, d), 7,3-7,4 (5H, m), 7,2 (1H, t), 6,9 (1H, m), 4,3 (2H, t), 4,1-4,2 (4H, m), 2,9 (2H, t), 2,2 (2H, 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**):



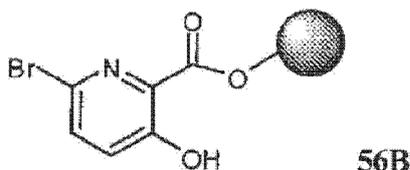
5 Paso 1: Preparación de ácido 6-bromo-3-hidroxipicolínico (**55A**).



Se añadió 6-bromo-3-hidroxipicolinato de metilo (**26B**) (464 mg, 2 mmol) en MeOH (0,5 mL) a una disolución de LiOH (200 mg en 2 mL de agua). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 2 horas. El producto precipitó de la solución y se filtró, se lavó con agua, y se secó a presión reducida para proporcionar el producto deseado ácido 6-bromo-3-hidroxipicolínico (**55A**). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,6 (1H, d), 7,32 (1H, d).

10

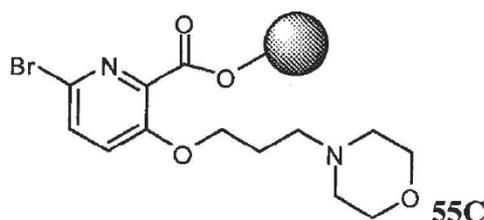
Paso 2: Preparación de resina **55B**.



Se mezcló suavemente resina Wang (1 g, Novabiochem, 1,1 mmol/g) en un agitador por sacudidas 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. Se lavó cuidadosamente la resina con DCM/DMF (1:1, 3 x 5 mL) y DCM (3 x 5 mL) y se secó bajo presión reducida durante 2-3 horas para proporcionar la resina **55B**.

15

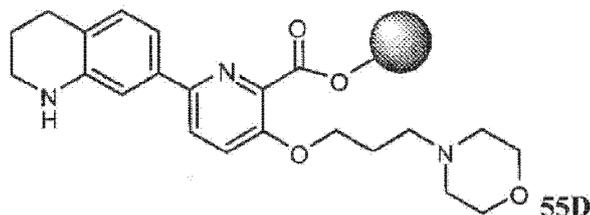
Paso 3: Preparación de resina **55C**.



Se incubó resina **55B** (0,2 g, 0,22 mmol) con una mezcla de 4-(3-hidroxipropil)morfolina (145 mg, 1 mmol), azodicarboxilato de dietilo (174 mg, 1 mmol) y trifetilfosfina (262 mg, 1 mmol) en DCM (10 mL) a t.a., durante 4 horas. Se filtró la resina resultante y se lavó cuidadosamente con DMF (3 x 5 mL), MeOH (5 mL) y DCM (3 x 5 mL) y se secó bajo presión reducida durante 30 minutos para proporcionar la resina **55C**.

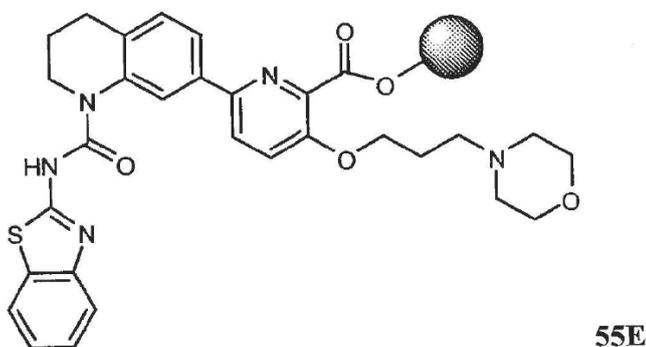
20

Paso 4: Preparación de resina **55D**.



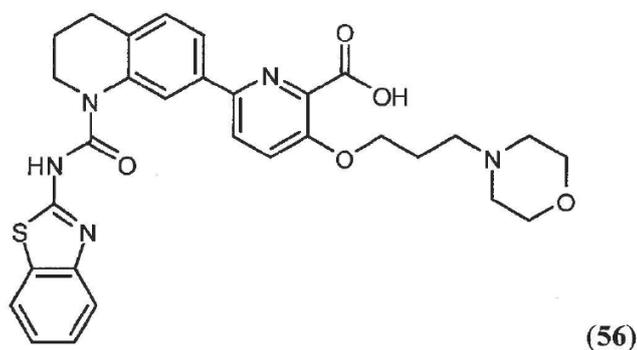
5 Se incubó resina **55C** (0,2 g, 0,11 mmol) con 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**27B**) (103,6 mg, 0,4 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (10 mg, cantidad catalítica), fluoruro de tetrabutilamonio (0,5 mL de solución 1M en THF) y K_2CO_3 (25 mg, disuelto en 3 gotas de agua) en 5 mL de DCM:THF (1:1) a 60°C durante 16 horas. Se filtró la resina resultante y se lavó cuidadosamente con DMF (3 x 5 mL), MeOH (3 x 5 mL), y DCM (3 x 5 mL) y se secó bajo presión reducida durante 30 minutos para proporcionar resina **55D**.

Paso 5: Preparación de resina **55E**.



10 Se incubó resina **55D** (0,05 g, 0,23 mmol) con una mezcla de benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoato de 4-nitrofenilo (**19**) (1 mmol) en acetonitrilo (2 mL), a 65°C durante 16 horas. Se filtró la resina resultante y se lavó cuidadosamente con DMF (3 x 5 mL), MeOH (5 mL) y DCM (3 x 5 mL) y se secó bajo presión reducida durante 30 minutos para proporcionar resina **55E**.

15 Paso 6: Preparación del compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(3-morfolinopropoxi)picolínico (**55**).

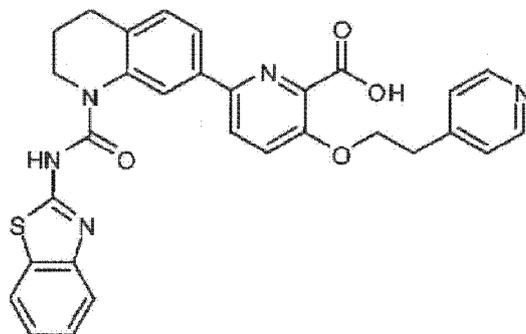


20 Se preparó el compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(3-morfolinopropoxi)picolínico (**55**) mediante el procedimiento siguiente: se incubó resina **55E** con ácido tetrafluoroacético al 20% en DCM (2 mL) durante 1 hora. Se filtró cuidadosamente la resina y se secó el sobrenadante bajo una corriente de nitrógeno. Se resuspendió el residuo en MeOH y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10% de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(3-morfolinopropoxi)picolínico (**55**): LCMS (APCI): m/z 574,0 (M+H).

25

Ejemplo 56

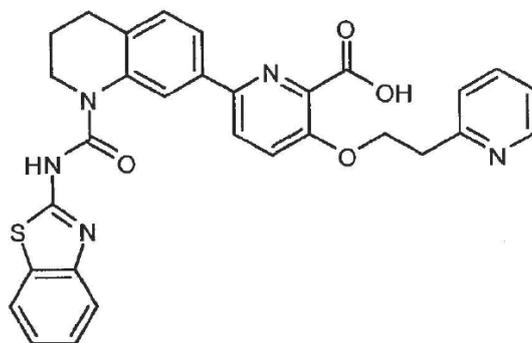
Síntesis de ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(2-(piridin-4-il)etoxi)picolínico (**56**).

**(56)**

- 5 Se preparó el compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(2-(piridin-4-il)etoxi)picolínico (**56**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(2-(piridin-4-il)etoxi)picolínico (**56**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 56, salvo porque se utilizó 4-piridinaetanol en lugar de 4-(3-hidroxiopropil)morfolina en el Paso 3 del Ejemplo 55. ¹H-NMR (300 MHz, MeOD): 8,45 (2H, d), 8,2 (1H, s), 7,7-7,6 (3H, m), 7,5-7,3 (5H, m), 7,2 (2H, d), 4,30 (2H, t), 3,95 (2H, t), 3,20 (2H, t), 2,85 (2H, t), 2,1 (2H, m). LCMS (APCI): m/z 552,0 (M+H).
- 10

Ejemplo 57

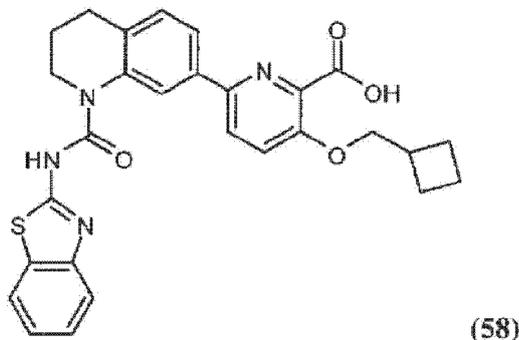
Síntesis de ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(2-(piridin-2-il)etoxi)picolínico (**57**):

**(57)**

- 15 Se preparó el compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(2-(piridin-2-il)etoxi)picolínico (**57**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(2-(piridin-2-il)etoxi)picolínico (**57**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 56, salvo porque se utilizó 2-piridinaetanol en lugar de 4-(3-hidroxiopropil)morfolina en el Paso 3 del Ejemplo 55. ¹H-NMR (300 MHz, MeOD): 8,2-8,45 (3H, m), 7,8-7,1 (10H, m complejo), 4,60 (2H, t), 4,0 (2H, t), 3,1 (2H, m), 2,85 (2H, t), 2,0 (2H, m). LCMS (APCI): m/z 552,0 (M+H).
- 20

Ejemplo 58

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

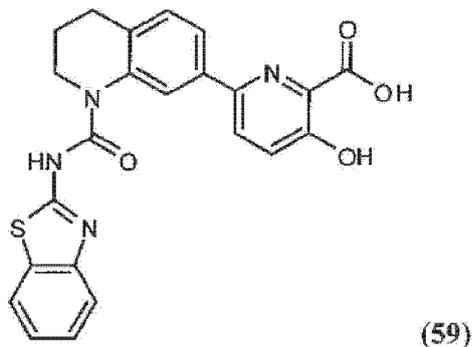


5 Se preparó el compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(ciclobutilmetoxi)picolínico (**58**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(ciclobutilmetoxi)picolínico (**58**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 55, salvo porque se utilizó ciclobutanometanol en lugar de 4-(3-hidroxipropil)morfolina en el Paso 3 del Ejemplo 55. ¹H-NMR (300 MHz, MeOD): 8,15 (1H, s), 7,7-7,2 (8H, m complejo), 4,10 (2H, d), 3,9 (2H, m), 2,80 (2H, t), 2,2-1,8 (9H, m). LCMS (APCI): m/z 515,1 (M+H).

10

Ejemplo 59

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

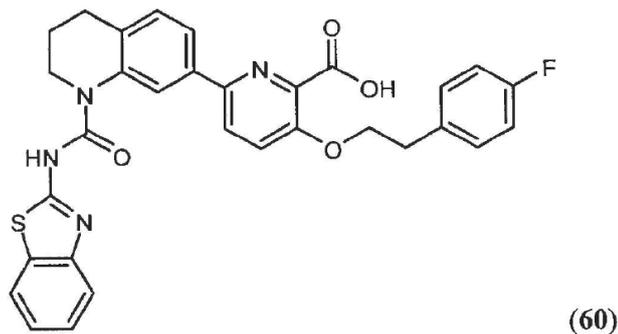


15 Se preparó el compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-hidroxipicolínico (**59**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-hidroxipicolínico (**59**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 55, salvo porque se utilizó resina **55B** en lugar de resina **55C** en el Paso 4 del Ejemplo 55. ¹H-NMR (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 (3H, m), 6,6 (1H, d), 3,95 (2H, t), 2,85 (2H, t), 2,0 (2H, m). LCMS (APCI): m/z 447,1 (M+H).

20

Ejemplo 60

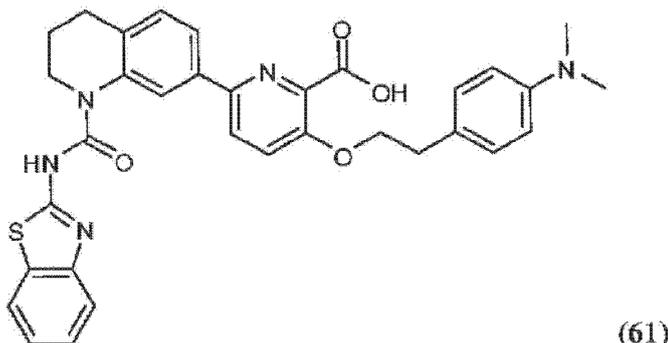
Síntesis de ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(4-fluorofeneto)picolínico (**60**):



Se preparó el compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(4-fluorofenetoxi)picolínico (**60**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(4-fluorofenetoxi)picolínico (**60**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 56, salvo porque se utilizó alcohol 4-fluorofenético en lugar de 4-(3-hidroxipropil)morfolina en el Paso 3 del Ejemplo 55. ¹H-NMR (300 MHz, MeOD): 8,15 (1H, s), 7,7 (2H, t), 7,60-6,90 (10H, m complejo), 4,2 (2H, t), 3,9 (2H, t), 3,1 (2H, t), 2,8 (2H, t), 2,05 (2H, m). LCMS (APCI): m/z 569,2 (M+H).

Ejemplo 61

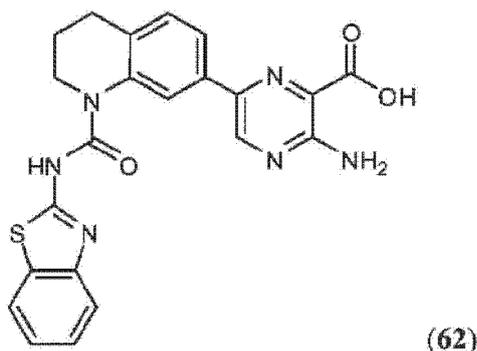
Síntesis de ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(4-(dimetilamino)fenetoxi)picolínico (**61**):



Se preparó el compuesto del título ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(4-(dimetilamino)fenetoxi)picolínico (**61**) mediante el procedimiento siguiente: se preparó ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(4-(dimetilamino)fenetoxi)picolínico (**61**) siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 55, salvo porque se utilizó alcohol 4-(dimetilamino)fenético en lugar de 4-(3-hidroxipropil)morfolina en el Paso 3 del Ejemplo 55. ¹H-NMR (300 MHz, MeOD): 8,15 (1H, s), 7,7 (3H, m), 7,5 (1H, d), 7,4-7,3 (2H, m), 7,3-7,1 (4H, m), 6,75 (2H, d), 4,15 (2H, t), 3,9 (2H, t), 3,0 (2H, t), 2,85 (8H, m), 2,0 (2H, 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-tetrahydroquinolin-7-il)-pirazina-2-carboxílico (**62**):



Se preparó el compuesto del título ácido 3-amino-6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-pirazina-2-carboxílico (**62**) por el procedimiento siguiente: se preparó ácido 3-amino-6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-pirazina-2-carboxílico (**62**) siguiendo un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 55. LC/MS (APCI) m/z 447 (M+H).

Ejemplo 64

Medida de la competencia de compuestos de la invención con F-Bak con respecto a un sitio de unión de proteína de la familia Bcl-2 (Bcl-x_L) empleando un ensayo de transferencia de energía de resonancia fluorescente resuelto en el tiempo (TR-FRET, por sus siglas en inglés):

Se diluyeron sucesivamente los compuestos de prueba en DMSO comenzando en 50 μM (2x concentración inicial; DMSO al 10%) y se transfirieron 10 μL a una placa de 384 pocillos. Después se añadieron a cada pocillo 10 μL de una mezcla de proteína/sonda/anticuerpo se añade a las concentraciones finales indicadas en la Tabla 2.

Tabla 2

Proteína	Sonda	Proteína (nM)	Sonda (nM)	Anticuerpo	Anticuerpo (nM)
GST-Bcl-x _L	F-Bak (GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)INR-amida)	1	100	Tb-anti-GST	1

Después se mezclaron las muestras en un agitador por sacudidas durante 1 minuto y luego se incubaron durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. En cada placa de ensayo se incluyó una mezcla sonda/anticuerpo y proteína/anticuerpo/sonda como testigo negativo y positivo, respectivamente. Se midió la fluorescencia en un aparato Envision (Perkin Elmer) utilizando un filtro de excitación de 340/35 nm y filtros de emisión de 520/525 (F-Bak) y 495/510 nm (anticuerpo anti-his marcado con Tb). Se determinaron Las constantes de disociación (K_i) utilizando la ecuación de Wang (véase Wang, Z.X. *An exact mathematical expression for describing competitive binding of two different ligands to a protein molecule (Una expresión matemática exacta para describir la unión competitiva de dos ligandos diferentes a una molécula de proteína)* FEBS Lett. 1995, **360**:111-114). El ensayo TR-FRET puede ser realizado en presencia de concentraciones variables de suero humano (HS) o de suero fetal de bovino (FBS).

Para comparar, se realizó la medida de la competencia de compuestos de la invención con respecto a otros sitios de unión de proteínas de la familia Bcl-2 (por ejemplo, Bcl-2, Mcl-1) utilizando el ensayo de unión de TR-FRET y reemplazando GST-Bcl-X_L en el ensayo TR-FRET por otra proteína marcada con GST, por ejemplo, GST-Bcl-2, GST-MCL-1, de preparación propia.

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 de la Tabla 1 son, respectivamente, 0,197, 0,0009, 0,0002, 0,012, 0,47, 0,007, 0,001, 0,0007, 0,66, 0,0005 y 0,000003,.

En una realización, los compuestos de la invención inhiben selectivamente la proteína de la familia Bcl-2, Bcl-x_L, con en comparación con otras proteínas de la familia Bcl-2, tales como Bcl-2 y Mcl-1. En comparación, los datos (K_i en micromolar) de la medida de la competencia de ciertos compuestos de la invención (es decir, los compuestos 1, 28, 38, 63, 71, 75, 80, 92 y 94 de la Tabla 1) con F-Bak con respecto el sitio de unión de Bcl-2 utilizando el ensayo de unión de TR-FRET son, respectivamente, 1,2, 0,15, 0,01, 0,018, 0,50, 0,272, 0,167, 0,23 y 0,000003,.

Ejemplo 65

Medida de la competencia de compuestos de la invención con Bim26-mer con respecto a un sitio de unión de proteína de la familia Bcl-2 empleando un ensayo AlphaScreen de unión a Bcl-x_L:

Se utilizó el ensayo AlphaScreen™ para proteínas BH3 con el fin de identificar discriminantemente pequeñas moléculas activas frente a proteínas de la familia Bcl-2, por ejemplo Bcl-X_L o hmMcl-1. Para lograr una estimación precisa de la CI_{50} , se ensayaron los compuestos de forma rutinaria a las concentraciones de partida, 100 μ M y/o 1 μ M y se valoraron en serie por triplicado a lo largo de 11 diluciones.

El ensayo utiliza la tecnología AlphaScreen™ que se basa en perlas de aceptor y de donante revestidas de hidrogel que tienen grupos funcionales para conjugación a una proteína (por ejemplo, GST-hmMcl-1, GST-Bcl-x_L o GST-biotina) y un péptido (biotina-Bak, biotina-Bim), respectivamente. Cuando interactúan la proteína y los péptidos las perlas se sitúan muy próximas. Las perlas de donante contienen un fotosensibilizador que convierte el oxígeno en una forma excitada de O₂ a una excitación de 680 nm. La energía es transferida desde el oxígeno singlete y reacciona con agentes quimioluminiscentes de la perla de aceptor, lo que produce la emisión de luz a 520-620 nm. Cuando se añaden a la reacción compuestos de la invención, pueden reducir la intensidad de la luminiscencia, dependiendo de la inhibición de la proximidad de las perlas de aceptor y de donante. Con esta información, se calculó el CI_{50} de cada compuesto

Materiales

Se prepararon internamente proteínas GST-Bcl-X_L, GST-hmMcl-1 y GST biotinilada y se conservaron como disoluciones madre a -80°C. Los péptidos Bak-biotinilado y Bim-biotinilado fueron adquiridos de Auspep y se conservaron como disoluciones madre 500 μ M en DMSO al 100%, a -80°C. El kit de detección AlphaScreen™ GST (glutación-S-transferasa) se obtuvo de Perkin Elmer Lifesciences (n° de catálogo 6760603R). Las Proxiplates, placas de fondo plano blancas de 384 pocillos fueron adquiridas a Interpath Services, Melbourne (n° de catálogo 784075). Las tapas herméticas para cubrir las placas fueron adquiridas de ProScience, Melbourne (n° de catálogo 784075). El DMSO se adquirió a AnalaR. Las placas de 384 pocillos hondos y las placas de polipropileno para compuesto, de 50 μ L y fondo en V fueron adquiridas a Matrical.

Preparación de compuestos

Se prepararon los compuestos de la invención como disoluciones madre 10 mM con DMSO al 100% en el día antes de realizar el ensayo. Se añadieron 12 μ L de DMSO al 100% y 6 μ L de compuesto 10 mM (es decir, 3,333 mM, final

100 µM) a las columnas 1 y 12 de las placas de polipropileno para compuesto, de 50 µL y fondo en V. Para lograr una concentración final de compuesto de 1 µM, en una placa Matrical separada, se añadieron a cada pocillo 28 µL de DMSO al 100% y 2 µL de compuesto 10 mM, se mezcló bien, se tomaron 2 µL de esta disolución y se añadieron a 38 µL de DMSO al 100%. Se añadieron a la placa Matrical 20 µL de esta disolución. En las placas de ensayo se incluyeron varios compuestos testigo. Para crear pocillos testigo se añadieron sólo 15 µL de DMSO al 100% a los pocillos apropiados de cada placa. Después se diluyeron secuencialmente en un factor de 2 las placas de compuestos utilizando un aparato MiniTrak. Cuando se completaron las valoraciones, inmediatamente se cubrieron las placas de compuestos con una tapa hermética de lámina para evitar la evaporación.

Preparación del tampón

10 Los tampones de ensayo y para las perlas eran de preparación reciente. Se analizó por duplicado cada placa de compuestos valorada. Los siguientes volúmenes fueron suficientes para analizar 12 Proxiplates (4 placas de ensayo analizadas por duplicado en cada uno de los ensayos con Bcl-x_L, hmMcl-1 y contra-análisis).

Tampón de ensayo

	[Madre]	[Final]	[Volumen para 100 mL]
15	HEPES 1M, pH 7,4	50 mM	5 mL
	DTT 1M	10 mM	1 mL
	NaCl 4M	100 mM	2,5 mL
	Tween-20 al 10%	0,05%	0,5 mL
	Caseína 10 mg/mL	0,1 mg/mL	1 mL
20	H ₂ O Milli-Q		90 mL

Tampón para perlas

	[Madre]	[Final]	[Volumen para 100 mL]
25	Tris-HCl 1M, pH 7,5	50 mM	5 mL
	Tween-20 al 10%	0,01%	0,1 mL
	Caseína 10 mg/mL	0,1 mg/mL	1 mL
	H ₂ O Milli-Q		93,9 mL

Preparación de proteínas y péptidos, y realización del ensayo

30 1. Se emplearon los tampones de ensayo y para perlas para preparar las disoluciones de aceptor y de donante. Las perlas AlphaScreen™ son sensibles a la luz y por lo tanto fueron preparadas en una habitación oscura. Se añadieron 2,5 µL de perlas por cada 1 mL de tampón.

2. El volumen de proteína o péptido a añadir se calculó mediante la fórmula siguiente:

$$\frac{C_1}{C_2} \times V_1 \times 2 = V_2$$

35 C₁ = concentración final de proteína/péptido
 C₂ = concentración madre de la proteína/péptido
 V₁ = volumen total de la disolución de aceptor/donante
 V₂ = Volumen de proteína/péptido madre a añadir a la disolución de aceptor/donante

40 3. Los componentes del ensayo se prepararon como disoluciones separadas de aceptor y de donante. La disolución de aceptor contenía perlas de aceptor y proteína diana, mientras que la disolución de donante contenía perlas de donante y péptido biotinilado.

hmMcl-1			
	[Disolución de aceptor]	[Disolución de donante]	[mL]
45	Tampón de ensayo	Tampón de ensayo	10 mL
	Tampón para perlas	Tampón para perlas	10 mL
	Perlas de aceptor	Perlas de donante	50 µL
	hmMcl-1 11,1 µM	B-Bak 500 µM	0,32 µL
	Proteína final	Péptido final	[4 nM]
Bcl-x _L			
	[Disolución de aceptor]	[Disolución de donante]	[mL]
50	Tampón de ensayo	Tampón de ensayo	10 mL
	Tampón para perlas	Tampón para perlas	10 mL
	Perlas de aceptor	Perlas de donante	50 µL
	Bcl-x _L 23,5 µM	B-Bim 500 µM	0,16 µL

	[0,6 nM]	Péptido final	[2 nM]
Proteína final			
Contra-GST			
[Disolución de aceptor]	[mL]	[Disolución de donante]	[mL]
Tampón de ensayo	10 mL	Tampón de ensayo	8 mL
5 Tampón para perlas	10 mL	Tampón para perlas	8 mL
Perlas de aceptor	50 µL	Perlas de donante	50 µL
B-GST 77 µM	1,04 µL		
Proteína final	[2 nM]		

- 10 4. Después de preparadas las disoluciones, se dejaron incubando durante 30 minutos a temperatura ambiente para permitir que las perlas se fijasen a la proteína y al péptido.
5. Se añadieron 50 µL de disolución de Bcl-x_L, 50 µL de disolución de hmMcl-1 y 50 µL de GST-biotinilada a pocillos hondos separados de una placa de ensayo. Se añadió a placas de pocillos separadas un testigo de 50 µL de tampón de ensayo o de perlas (sin proteína).
6. Se añadieron a pocillos hondos separados 50 µL de disolución de Bim y 50 µL de disolución de Bak.
- 15 7. Se transfirieron 0,3 µL de muestra desde la placa de compuestos a cada placa de ensayo.
8. Se incubaron durante 30 minutos a t.a., y después se añadieron 5 µL de la disolución de donante. Después de la adición de la disolución de donante, se golpearon suavemente las placas y se taparon herméticamente de manera individual con película adhesiva.
9. Después se cargaron las placas en el lector de placas Envision 2103 para su análisis.

20 **Análisis de Datos**

El porcentaje de inhibición se calculó empleando la ecuación siguiente:

$$\% \text{ de Inhibición} = 100 * \left(1 - \frac{(x - \mu^-)}{(\mu^+ - \mu^-)} \right)$$

- 25 x = RFU obtenida después del tratamiento con compuesto
 μ^- = RFU obtenida en los testigos negativos (testigos sin proteína)
 μ^+ = RFU obtenida en los testigos positivos (testigos con vehículo de DMSO)

Los valores de CI₅₀ se obtuvieron mediante ajuste no lineal por mínimos cuadrados de los datos precedentes, por ejemplo, a la ecuación Xlfit3 205: $y = A + ((B - A) / (1 + ((C / x) ^ D)))$.

- 30 La calidad de los resultados del ensayo se verificó mediante la determinación del factor Z Prima para cada placa de ensayo, en donde se consideró fiable Z Prima => 0,5 para los resultados (Zhang *et al.*, J Biomol Screening, 4:67-73, 1999).

- 35 A continuación se ofrecen los resultados AlphaScreen (CI₅₀ en micromolar) para compuestos ilustrativos de la invención, es decir los compuestos de la Tabla 1, en el orden en que aparecen 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, ND, 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, ND, ND, 0,065, 0,235, 0,01, 0,14, 0,002, 0,04 y 0,0005. Aquí, la abreviatura "ND" significa que no están disponibles los datos para ese compuesto.

Ejemplo 66

40 **Ensayo de viabilidad celular**

General:

- 45 También se puede determinar la eficacia de los compuestos de la presente invención en ensayos de mortalidad basados en células utilizando diversas líneas celulares y modelos tumorales de ratón. Por ejemplo, su actividad sobre la viabilidad celular se puede evaluar en un panel de líneas celulares tumorigénicas y no tumorigénicas cultivadas, así como en poblaciones de células primarias de ratón o humanas. En un escenario de condiciones ilustrativo, se cultivaron en placas de 96 pocillos 5.000-20.000 células a 37°C y 10% de CO₂ en medios de crecimiento apropiados (por ejemplo, 100 µL de medio de Eagle modificado por Dulbecco suplementado con 10% de suero fetal de bovino, asparaginasa, y 2-mercaptoetanol en el caso de tumores de ratón pre-B Eµ-Myc). Se pueden verificar la viabilidad celular y el número total de células al cabo de un tiempo de varias horas hasta algunos días de incubación con 1 nM - 100 µM de los compuestos para identificar aquellos que producen mortalidad a CE₅₀ <10 µM.

La viabilidad celular se puede determinar a través de la capacidad de las células para excluir el yoduro de propidio (10 mg/mL por análisis de inmunofluorescencia de longitudes de onda de emisión de 660-675 nm en un citómetro de flujo (BD FACScan) o mediante detección luminiscente después tras incubación con CELL TITER-GLO[®]. Se puede utilizar como alternativa un ensayo colorimétrico de alto rendimiento, tal como el ensayo de proliferación celular acuoso no radiactivo CELLTITER[®] 96 (Promega). La muerte celular por apoptosis se confirma mediante la pre-incubación de las células con 50 μ M de un inhibidor de caspasa, tal como zVAD-fmk.

a. Ensayo de viabilidad celular para fibroblastos embrionarios de ratón (MEF, por sus siglas en inglés) Mcl-1^{-/-}:

Se requiere la neutralización de ambas proteínas anti-apoptóticas Bcl-x_L y Mcl-1 en células normales antes de que la célula sufra apoptosis a través de la vía descendente Bax/Bak (véase Chen, L. *et al.*, *Mol. Cell* (2005) 17, 393-403; Willis, S.N. *et al.*, *Genes Dev.* (2005) 19, 1294-1305. Un compuesto que sólo tiene a Bcl-x_L como diana no debe afectar a las células normales, pero podrá producir mortalidad en ciertas células cancerosas si éstas se basan más en Bcl-x_L y menos en otras proteínas anti-apoptóticas, por ejemplo Mcl-1, para la supervivencia. Para reflejarlo, se ensayaron los compuestos de la invención en cuanto a su efecto sobre la supervivencia de fibroblastos embrionarios de ratón (MEFs) de tipo salvaje (wt), MEFs con doble noqueo Bax/Bak (BB DKO), MEFs que expresaban Noxa y MEFs que expresan Bad. Noxa neutraliza específicamente Mcl-1. Por lo tanto, los MEFs que expresan Noxa reflejan tipos de células cancerosas que son dependientes de Bcl-X_L para su supervivencia, y deberían ser mucho más sensibles a la mortalidad debida a un compuesto que tiene Bcl-x_L como diana que MEFs en donde tanto Bcl-x_L como Mcl-1 son protectores.

En este ensayo se usaron células Mcl-1^{-/-} para confirmar que la apoptosis celular en presencia de moléculas pequeñas miméticas de BH3 se debió predominantemente a la inactivación de Bcl-x_L. Esta inactivación deja a Bax/Bak sin restricciones y produce como resultado la apoptosis. El ensayo de viabilidad celular luminiscente CELLTITER GLO es un método homogéneo para determinar el número de células viables en cultivo basado en la cuantificación del ATP presente. La cantidad de ATP está correlacionada con la presencia de células metabólicamente activas, de manera que después de la lisis celular la cantidad de ATP presente es proporcional a la cantidad de luminiscencia medida.

Materiales

Los fibroblastos embrionarios de ratón (MEFs) Mcl-1^{-/-} son una línea celular adherente preparada internamente. Se cultivaron MEFs frascos de cultivo de tejido Iwaki de 75 cm² (nº de catálogo 3123-075) con medios FMA consistentes en:

- DME al 89% Kelso
- suero fetal de bovino (FCS) inactivado por calor, al 10% (Hyclone nº de catálogo SH30396.03)
- asparagina 10 mM, al 1% (Fluka, nº de catálogo 11149)
- se añaden 275 μ L de una dilución 1:2000 de 2-mercaptoetanol al volumen final de 500 mL de FMA (Sigma nº de catálogo M7522; diluido en MT-PBS)

El FMA se conservó a 4°C y se utilizó a 37°C. Los MEFs fueron cultivados en medios FMA y cosechados en MT-PBS y tripsina. Para los ensayos de viabilidad celular MEF, se sembraron por separado células en placas con FCS-FMA al 10% y FCS-FMA al 1%.

FCS-FMA al 1% consiste en:

- DME al 98% Kelso
- suero fetal de bovino (FCS) inactivado por calor, al 1% (Hyclone nº de catálogo SH30396.03)
- asparagina 10 mM, al 1% (Fluka, nº de catálogo 11149)
- se añaden 275 μ L de una dilución 1:2000 de 2-mercaptoetanol al volumen final de 500 mL de FMA (Sigma nº de catálogo M7522; diluido en MT-PBS)

Los ensayos se realizaron utilizando placas Greiner blancas de 384 pocillos, de fondo plano transparente, de calidad para cultivo de tejido (Interpath, nº de catálogo 781098). Los compuestos se prepararon en placas Matrical de 384 pocillos, de 25 μ L con fondo en V (nº de catálogo MP101-2-PP), tapadas herméticamente con lámina de aluminio de Beckman Coulter (nº de catálogo 538619) y se conservaron a 12°C durante una noche. La preparación de los compuestos y las valoraciones se realizaron en DMSO calidad AnalAR (Merck, nº de catálogo 1.02952.2500). El ensayo de detección de la viabilidad celular utilizado fue CELLTITER-GLO[™], que está disponible comercialmente de Promega (nº de catálogo G7572), conservado a -20°C y utilizado a 37°C.

Los sistemas automatizados que se pueden emplear en este ensayo incluyen: 1) Multidrop: se utilizó el dispensador Multidrop 384 (ThermoLabsystems) para dispensar asepticamente las células en las placas de ensayo; 2) MiniTrak: se utilizó el sistema MiniTrak de Perkin Elmer para valorar las placas de compuesto; 3) Zymark: se utilizó el sistema Zymark Sciclone ALH3000 con cabezal PinTool de 100 nL se utilizó para añadir compuesto a las células; 4) EnVision: se utilizó el lector de placas EnVision para medir la viabilidad a través de la detección de la luminiscencia.

Se prepararon los compuestos de la invención como disolución 10 mM en DMSO al 100% y se conservaron a -20°C. Se descongelaron los compuestos a temperatura ambiente y se dispensaron a una placa Matrical de 384 pocillos. Se

añadieron a la placa como testigos compuestos testigo estándares, por ejemplo etopósido 32,3 mM,.

Se pueden tapar herméticamente las placas con láminas y almacenarlas a 12°C durante una noche. Se dejaron descongelar a temperatura ambiente las placas de compuestos y se valoraron los compuestos 1:3 en DMSO al 100% de el MiniTrak (véase más abajo la sección de métodos - día tercero).

5 Método

1. Día primero - Partición de las células

Se aspiró el medio y se lavaron las células MCL-1^(+/+) con 10 mL de MT-PBS calentada. Se aspiró la MT-PBS y se añadió 1 mL de tripsina. Se incubaron a 37°C los frascos T75 hasta que las células se desprendieron. Se añadieron 4 mL de medio FMA con FCS al 10% a las células tripsinizadas se transfirió y todo el volumen a un tubo de centrifuga de 50 mL y se centrifugó durante 3 minutos a 250 g. Se aspiró el sobrenadante y se resuspendió la pastilla en 10 mL de FMA con FCS al 10%. Se añadieron 3 mL de esta suspensión celular a un frasco limpio de 75 cm² que contenía 17 mL de medio FMA con FCS al 10%, realizando así una partición 3:10. La suspensión celular restante se utilizó para realizar una partición 1:50 en otro matraz de 75 cm² para cultivo adicional.

2. Día segundo - Siembra de placas de ensayo y configuración de placas de compuestos

15 Se cosecharon las células según el paso 1 del método, y se resuspendió las pastilla en 3 mL de FMA con FCS al 10%. El número de células se determinó por recuento en un hemocitómetro Neubauer, y se calculó la dilución para conseguir una densidad de 1×10^4 células mL⁻¹ (500 células por pocillo en 50 µL de medio). Se prepararon diluciones separadas en 50 mL de solución en FMA con FCS al 10% y 50 mL de solución en FMA con FCS al 1%, respectivamente.

20 Se prepararon cuatro placas de ensayo por cada placa de compuestos. Dos placas de 384 pocillos contenían células MCL-1^(+/+) en FMA con FCS al 10% y las otras dos placas contenían células MCL-1^(+/+) en FMA con FCS al 1%.

25 Utilizando el aparato Multidrop, se dispensaron asépticamente 25 µL de células en todos los 384 pocillos de las placas de ensayo. Se dejaron reposar las placas, en una capa no apilada, a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos (para minimizar los efectos de borde) y después se colocaron como una sola capa en la incubadora a 37°C. Se dejaron incubando las placas durante una noche.

3. Día tercero - Valoración de las placas de compuestos y tratamiento de las células

30 Se valoraron las placas de compuestos realizando en el MiniTrak una dilución con un factor de 3, de 11 puntos, empleando DMSO al 100% . Tras la valoración de los compuestos, se añadieron 100 nl de compuestos a las placas de células utilizando el Zymark Sciclone Pintool. Esta produjo una dilución 1:250 del compuesto, de modo que la concentración final más alta del compuesto fue 40 µM. Después se devolvieron las placas a la incubadora a 37°C y se dejaron incubando durante una noche.

4. Día cuarto - Análisis de viabilidad

35 Se preparó la disolución CELLTITER-GLOTM de acuerdo con las instrucciones del fabricante reconstituyendo sustrato CELLTITER-GLOTM con tampón CELLTITER-GLOTM, y se conservó a -80°C después de su uso. Se retiraron las placas de la incubadora y dejó que se atemperasen a temperatura ambiente durante 15 minutos. Utilizando el aparato Multi-Drop se añadieron a cada pocillo de las placas de ensayo 250 µL de CELLTITER-GLOTM diluido. Se mezclaron las placas en un agitador de placas por sacudidas durante 15 minutos antes de su lectura en el aparato Envision empleando el protocolo de luminiscencia.

Análisis de Datos

40 El porcentaje de inhibición se calculó empleando la ecuación siguiente:

$$\% \text{ de Inhibición} = 100 * \left(1 - \left[\frac{(x - \mu^-)}{(\mu^+ - \mu^-)} \right] \right)$$

x = CPS obtenido después del tratamiento de la muestra con compuesto

μ^- = CPS obtenido en los testigos negativos

μ^+ = CPS obtenido en los testigos positivos

45 Los valores de CI₅₀ se obtuvieron mediante ajuste no lineal por mínimos cuadrados de los datos, por ejemplo empleando el ajuste logístico de cuatro parámetros (ecuación XLFit4 n° 205: $y = A + ((B - A) / (1 + ((C / x) ^ D)))$).

La calidad de los resultados del ensayo se verificó mediante la determinación del factor Z' para cada placa de ensayo, en donde se consideró robusto Z' ≥ 0,5 para los resultados (Zhang *et al.*, J Biomol Screening, 4:67-73, 1999).

Los resultados de viabilidad de células MEF Mcl-1^{-/-} KO (es decir, CI₅₀ en micromolar y ensayo realizado en presencia de suero fetal de bovino al 1%) para ciertos compuestos de la invención, es decir los compuestos 74, 79, 90 y 92 de la Tabla 1, son 0,06, 0,21, 0,59 y 0,15, respectivamente.

b. Ensayo de viabilidad celular para plaquetas

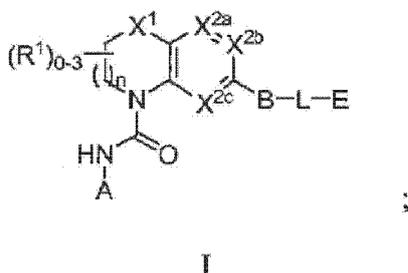
- 5 Se incubó plasma rico en plaquetas (PRP) con un compuesto de la invención durante aproximadamente 4 horas a 37°C. Después de la incubación, se atemperaron las plaquetas a temperatura ambiente durante 20 minutos y luego se añadió un volumen igual de reactivo CELLTITER-GLO™ (Promega Corporation). Se mezclaron las muestras durante dos minutos y luego se dejaron atemperar durante 10 minutos adicionales a temperatura ambiente. Se cuantificó la luminiscencia generada a partir de las muestras utilizando un lector de placas LJL Analyst.

10 c. Viabilidad celular de la línea celular tumoral humana NCI-H146

- Se repartieron en placas células de carcinoma de pulmón microcístico humano NCI-H146 (ATCC, Manassas, VA) a razón de 50.000 células por pocillo en placas de cultivo de tejido de 96 pocillos, en un volumen total de 100 µL de medio de cultivo de tejido suplementado con suero humano al 10% (Invitrogen, Carlsbad, CA) y se trató con una dilución en serie, en un factor de 2, de los compuestos de interés desde 10 µM hasta 0.020 µM. Cada concentración fue ensayada por duplicado al menos 3 veces distintas. Se determinó el número de células viables después de 48 horas de tratamiento con el compuesto utilizando el ensayo MTS de proliferación celular acuoso no radiactivo CELLTITER 96® de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (Promega Corp., Madison, WI).

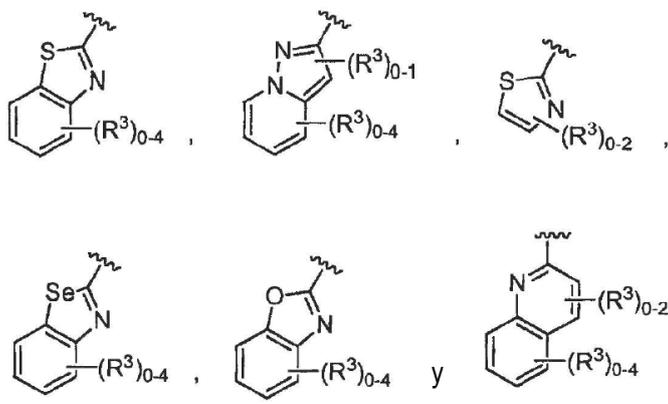
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I

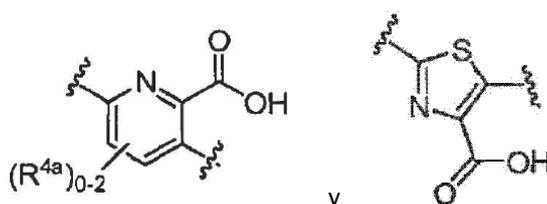


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- 5 R¹ es, de manera independiente, un miembro seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y halógeno; el subíndice n es un número entero de 0 a 2 en donde, cuando n es 0, entonces X¹ es -CH₂-, -C(H)(R^a)- ó -C(R^a)₂; X¹ es un miembro seleccionado del grupo consistente en -CH₂-, -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-, en donde R^a está seleccionado del grupo consistente
- 10 en alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y halógeno; X^{2a}, X^{2b} y X^{2c} están seleccionados cada uno, de manera independiente, del grupo consistente en C(H), C(R²) y N, en donde al menos uno de X^{2a} y X^{2b} es C(H) ó C(R²); en donde R² está seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente 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 -NO₂; en donde R^b y R^c están seleccionados cada uno, de manera independiente, del grupo
- 15 consistente en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄ y haloalquilo C₁₋₄, o bien, opcionalmente, R^b y R^c, junto con el átomo al cual está unido cada uno, están combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillo; y R^d está seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;
- A es un miembro seleccionado del grupo consistente en:



- 20 en donde R³ está seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en -NR^eR^f-, -OR^e-, -CN-, -NO₂-, halógeno, -C(O)OR^e-, -C(O)NR^eR^f-, -NR^eC(O)R^f-, -NR^eS(O)₂R^g-, -NR^eS(O)R^g-, -S(O)₂R^g-, S(O)R^g y -R^g, en donde cada vez que están presentes R^e y R^f, están seleccionados cada uno, de manera independiente, del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y -(CH₂)₁₋₄-fenilo, o bien R^e y R^f, o bien R^e y R^g,
- 25 junto con el átomo al cual está unido cada uno, están opcionalmente combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillo; y R^g está seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;
- B es un miembro seleccionado del grupo consistente en:



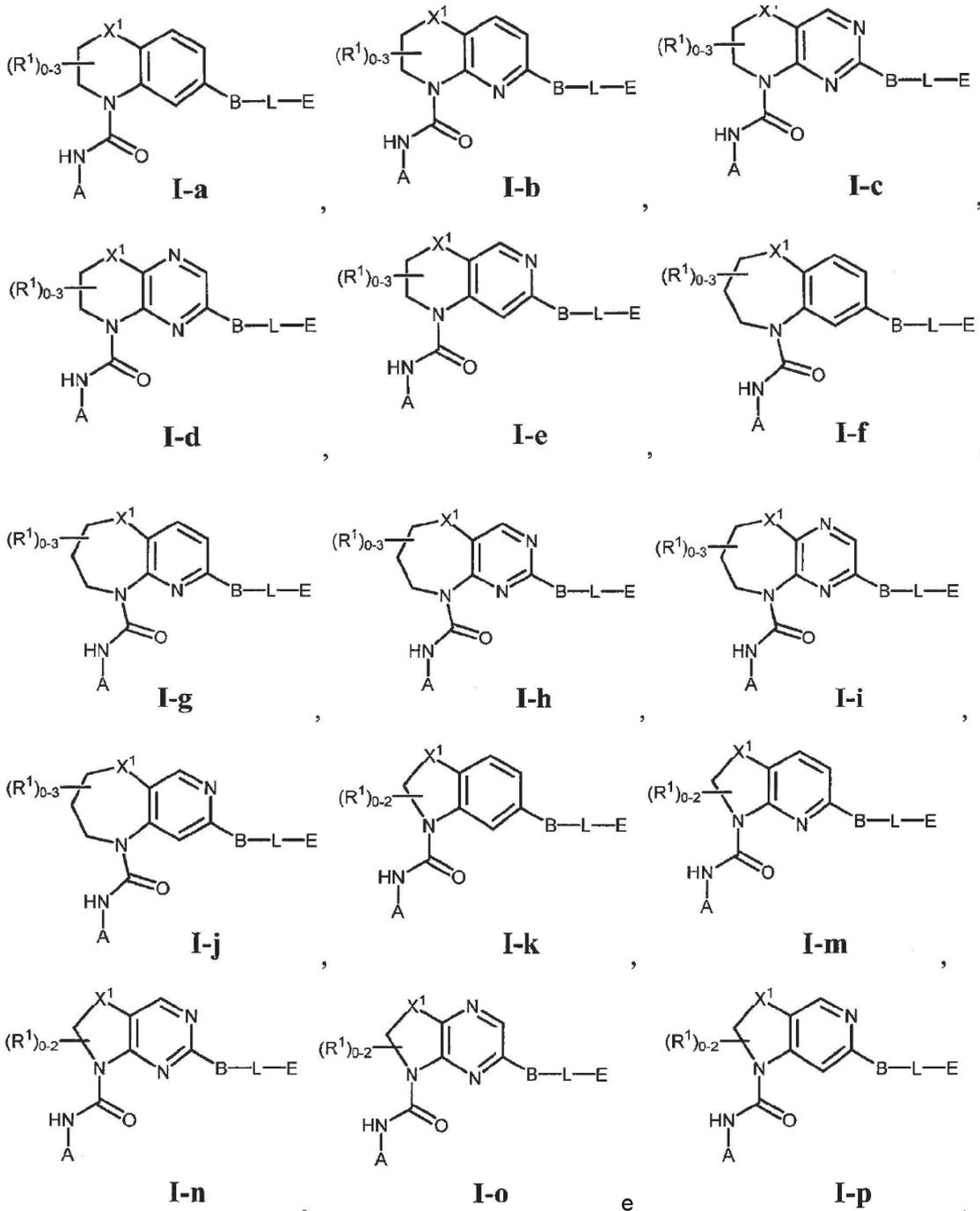
- 30 en donde R^{4a}, si está presente, está seleccionado del grupo consistente en halógeno y alquilo C₁₋₄;

L está ausente o bien es un miembro seleccionado del grupo consistente en arilen C₆₋₁₀-heteroalquileno C₁₋₆, heteroarilen C₅₋₉-heteroalquileno C₁₋₆, heteroalquileno C₁₋₆, alquileno C₁₋₆, haloalquileno C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆, alquinileno C₂₋₆, -NH-, -S- y -O-, en donde las porciones de alquileno, alquenileno, alquinileno o heteroalquileno del grupo L están sustituidas con de 0 a 4 sustituyentes R^{5a} seleccionados del grupo consistente en halógeno, -Rⁿ y =O, y las porciones aromáticas del grupo L están sustituidas con de 0 a 4 sustituyentes R^{5b} seleccionados del grupo consistente en halógeno, -ORⁿ, -NRⁿR^o, -Rⁿ, -NO₂ y CN; en donde R^m está seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆, y opcionalmente, cualesquiera dos sustituyentes 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 bien un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillo; y en donde, cada vez que están presentes Rⁿ y R^o, están seleccionados del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆, y en donde opcionalmente Rⁿ y R^o, junto con los átomos a los cuales está unido cada uno, están combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillo;

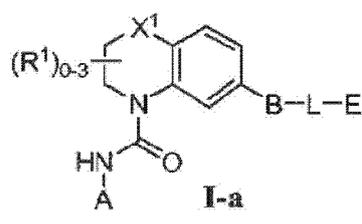
E es hidrógeno o halógeno; o bien como alternativa E está seleccionado del grupo consistente en fenilo, heteroarilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇, y opcionalmente están condensados a E 1 ó 2 anillos seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, un anillo bencénico y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros, en donde E y cada anillo opcionalmente condensado con E están sustituidos, de manera independiente, con de 0 a 5 sustituyentes R⁶ seleccionados del grupo consistente 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, -NO₂, -N₃, =O, -CN, -Z¹-NR^pR^q, -Z¹-SR^p, -Z¹-OR^p, -Z¹-C(O)OR^p, -Z¹-C(O)NR^pR^q, -Z¹-C(O)R^p, -Z¹-NR^pC(O)R^q, -Z¹-OC(O)R^r, -Z¹-NR^pC(O)NR^pR^q, -Z¹-OC(O)NR^pR^q, -Z¹-NR^pC(O)OR^r, -Z¹-C(=NOR^p)NR^pR^q, -Z¹-NR^pC(=N-CN)NR^pR^q, -Z¹-NR^pS(O)₂NR^pR^q, -Z¹-S(O)₂R^r, -Z¹-S(O)₂NR^pR^q, -Z¹-NO₂, -Z¹-N₃, -Z¹-R^s y -Z¹-CN; en donde Z¹ está seleccionado del grupo consistente en alquileno C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆, alquinileno C₂₋₆, heteroalquileno C₁₋₆, cicloalquileno C₃₋₇ y heterocicloalquileno C₃₋₇; R^p y R^q están seleccionados cada uno, de manera independiente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-fenilo; R^r está seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-fenilo; opcionalmente, dentro de cada sustituyente R⁶, R^p y R^q o bien R^p y R^r, junto con el átomo al cual está unido cada uno, están opcionalmente combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillo; R^s está seleccionado del grupo consistente en fenilo, heteroarilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, y están opcionalmente condensados a R^s 1 ó 2 anillos seleccionados cada uno, de manera independiente, del grupo consistente en un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo bencénico y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros, y en donde R^s y cada anillo opcionalmente condensado con R^s están sustituidos, de manera independiente, con de 0 a 5 sustituyentes R⁷ seleccionados del grupo consistente 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^v, -NR^tC(O)OR^v, -C(=NOR^t)NR^tR^u, -NR^tC(=N-CN)NR^tR^u, -NR^tS(O)₂NR^tR^u, -S(O)₂R^v, -S(O)₂NR^tR^u, -R^v, -NO₂, -N₃, =O, -CN, -Z²-NR^tR^u, -Z²-SR^t, -Z²-OR^t, -Z²-C(O)OR^t, -Z²-C(O)NR^tR^u, -Z²-C(O)R^v, -Z²-NR^tC(O)R^u, -Z²-OC(O)R^v, -Z²-NR^tC(O)NR^tR^u, -Z²-OC(O)NR^tR^u, -Z²-NR^tC(O)OR^v, -Z²-C(=NOR^t)NR^tR^u, -Z²-NR^tC(=N-CN)NR^tR^u, -Z²-NR^tS(O)₂NR^tR^u, -Z²-S(O)₂R^v, -Z²-S(O)₂NR^tR^u, -Z²-NO₂, -Z²-N₃ y -Z²-CN; en donde Z² está seleccionado del grupo consistente en alquileno C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆, alquinileno C₂₋₆ y heteroalquileno C₁₋₆; R^t y R^u están seleccionados cada uno, de manera independiente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -(CH₂)₁₋₄-fenilo, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₃₋₇; R^v está seleccionado de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇ y -(CH₂)₁₋₄-fenilo; y dentro de cada sustituyente R⁷, R^t y R^u o bien R^t y R^v, junto con el átomo al cual está unido cada uno, están opcionalmente combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillo.

50

2. El compuesto según la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene una fórmula seleccionada del grupo consistente en:



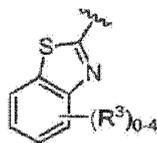
5 3. El compuesto según la reivindicación 2, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene la fórmula I-a,



en donde R¹ está ausente;

X¹ está seleccionado del grupo consistente en -CH₂-, -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-, y

A es



5

4. El compuesto según la reivindicación 3, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X¹ es -CH₂- u -O-.

5. El compuesto según la reivindicación 1, 2 o 3, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L está ausente o bien es un grupo, opcionalmente sustituido, seleccionado del grupo consistente en arilen C₆₋₁₀-heteroalquilen C₁₋₆, heteroarilen C₅₋₉-heteroalquilen C₁₋₆, heteroalquilen C₁₋₆, heteroalquilen C₂₋₆, alquilen C₁₋₆, alquilen C₂₋₆, alquilen C₂₋₆, y -O-; y

10

E es un anillo seleccionado del grupo consistente en fenilo, heteroarilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇, y en donde opcionalmente está condensado con E un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo bencénico o un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros, y en donde E y dicho anillo opcionalmente condensado con E están sustituidos con de 0 a 5 sustituyentes R⁶ seleccionados del grupo consistente 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, -NO₂, -N₃, -CN, -Z¹-NR^pR^q, -Z¹-SR^p, -Z¹-OR^p, -Z¹-OC(O)NR^pR^q, -Z¹-NR^pC(O)OR^r, -Z¹-S(O)₂R^r, -Z¹-R^s y -Z¹-S(O)₂NR^pR^q; en donde Z¹ está seleccionado del grupo consistente en alquilen C₁₋₆, alquilen C₂₋₆, alquilen C₂₋₆ y heteroalquilen C₁₋₆; R^p y R^q están cada uno seleccionados, de manera independiente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilen C₂₋₆, alquilen C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-fenilo, R^r está seleccionado de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilen C₂₋₆, alquilen C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇ y -(CH₂)₁₋₄-fenilo, y opcionalmente, dentro de cada sustituyente R⁶, R^p y R^q o bien R^p y R^r, junto con el átomo al cual está unido cada uno, están combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillo; -R^s es fenilo, un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros o bien un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, en donde está opcionalmente condensado con R^s un anillo bencénico, un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros. R^s y dicho anillo opcionalmente condensado con R^s están sustituidos con de 0 a 3 sustituyentes R⁷ seleccionados del grupo consistente en halógeno, -NR^tR^u, -SR^t, -OR^t, -OC(O)NR^tR^u, -NR^tC(O)OR^v, -R^v, -Z²-NR^tR^u, -Z²-OC(O)NR^tR^u, -Z²-NR^tC(O)OR^v y -CN; en donde Z² está seleccionado del grupo consistente en alquilen C₁₋₆, alquilen C₂₋₆, alquilen C₂₋₆ y heteroalquilen C₁₋₆, en donde R^t y R^u están seleccionados cada uno, de manera independiente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilen C₂₋₆, alquilen C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₃₋₇. R^v está seleccionado de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilen C₂₋₆, alquilen C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇ y -(CH₂)₁₋₄-fenilo; y opcionalmente dentro de cada sustituyente R⁷, R^t y R^u o bien R^t y R^v, junto con el átomo al cual está unido cada uno, están combinados para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices de anillo.

15

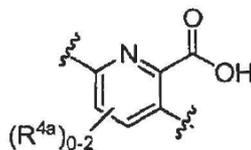
20

25

30

35

6. El compuesto según la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en la Fórmula I B es

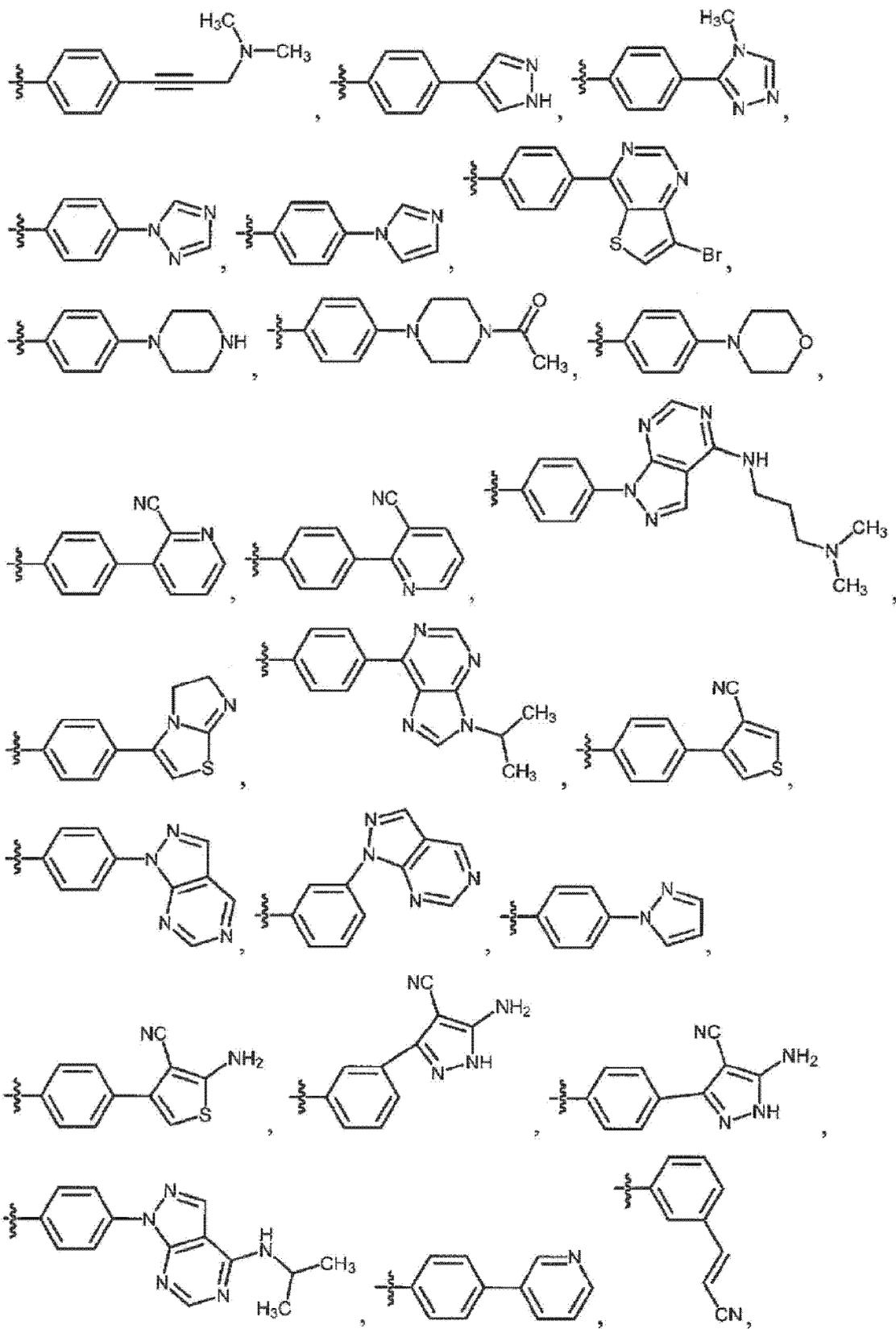


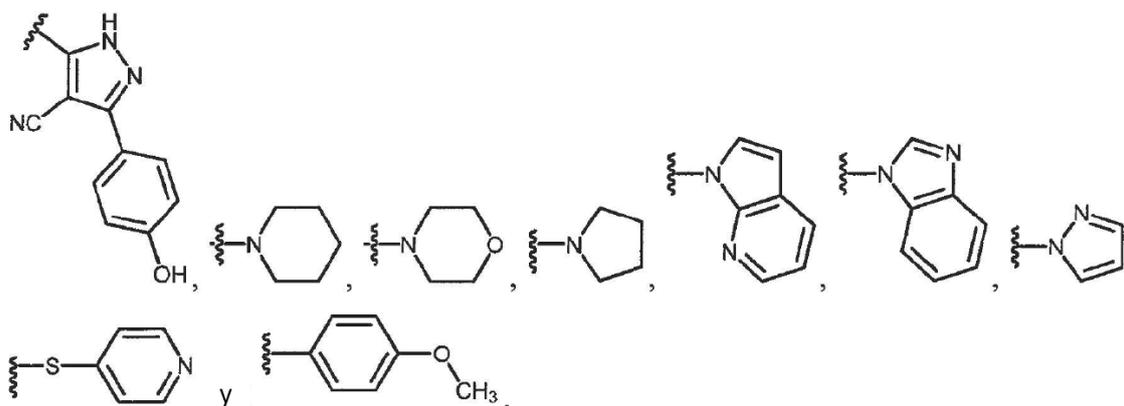
40

en donde R^{4a}, si está presente, está seleccionado del grupo consistente en halógeno y alquilo C₁₋₄; en donde L está ausente y E está seleccionado del grupo consistente en fenilo y piridilo, y en donde opcionalmente está condensado con E un anillo seleccionado del grupo consistente en un anillo de pirimidin-4-ona, un anillo de pirimidin-2-ona, un anillo bencénico, un anillo de piridina, un anillo de pirrol, un anillo de pirazol, un anillo de imidazol, un anillo de furano y un anillo de tiofeno, en donde E y el anillo opcionalmente condensado con E están cada uno opcionalmente sustituidos de manera independiente.

45

7. El compuesto según la reivindicación 1, 2, 3 o 5, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es alquilen C₁₋₄ o heteroalquilen C₁₋₄; o bien





10. El compuesto según la reivindicación 1, 2 o 3, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L está ausente y E es hidrógeno o halógeno; o bien en donde L está seleccionado del grupo consistente en heteroalquileno C₁₋₆, alquileno C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆ y alquilileno C₂₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido de manera independiente, en donde L es preferiblemente un heteroalquileno C₁₋₄ opcionalmente sustituido; y E es hidrógeno.
11. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho compuesto está seleccionado de:
- 10 ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxílico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-hidroxicolínico;
 ácido 6-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1-methyl-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-il)picolínico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-isobutoxicolínico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-butoxicolínico;
 15 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(ciclobutilmetoxi)picolínico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)picolínico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(3-morfolinopropoxi)picolínico;
 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;
 20 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-fenilpicolínico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-o-tolilpicolínico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(3-(metilsulfonil)fenil)picolínico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(piridin-2-il)etoxi)picolínico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(piridin-4-il)etoxi)picolínico;
 25 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;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(feniletinil)picolínico;
 ácido (E)-6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(4-fluoroestiril)picolínico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(4-fluorofenetoxi)picolínico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-fenoxietoxi)picolínico;
 30 ácido 6-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-3-(3-fenoxipropoxi)picolínico;
 ácido 3-(2-(3-aminofenoxi)etoxi)-6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolínico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(3-(4-clorofenil)propoxi)picolínico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(4-metoxifenetoxi)picolínico;
 ácido 6-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-il)-3-(3-fenoxipropoxi)picolínico;
 35 ácido 3-(2-(4-(aminometil)fenoxi)etoxi)-6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)picolínico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(4-terc.-butilfenil)picolínico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(4-(dimetilamino)fenetoxi)picolínico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(3-(dimetilamino)fenoxi)etoxi)picolínico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(4-(4-metoxifenil)butoxi)picolínico;
 40 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(3-(4-(dimetilamino)fenil)propoxi)picolínico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(3-(4-(dimetilamino)fenoxi)propoxi)-picolínico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(3-(3-(dimetilamino)fenoxi)propoxi)-picolínico;
 45 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(4-(dimetilamino)benzilamino)etoxi)-picolínico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(4-(terc.-butoxicarbonilamino)fenoxi)-etoxi)picolínico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(2-(3-(terc.-butoxicarbonilamino)fenoxi)-etoxi)picolínico;
 50 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;
 ácido 3-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)propoxi)-6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-picolínico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(2-(2,2,4,7-tetrametil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etoxi)picolínico;
 5 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)picolínico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(bifenil-4-ilmetoxi)picolínico;
 ácido 3-(3-((3-aminofenoxi)metil)fenil)-6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolínico;
 10 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(3-((3-(terc.-butoxicarbonilamino)fenoxi)-metil)fenil)picolínico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(1H-indol-5-il)picolínico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)-picolínico;
 15 ácido 6-1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(naftalen-2-il)picolínico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(3-(quinolin-8-iloxi)propoxi)picolínico;
 ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)indolin-6-il)tiazol-4-carboxílico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il)-3-(3-fenilpropoxi)picolínico;
 ácido 5-(4-metoxifenil)-2-(1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxílico;
 20 ácido 5-(4-metoxifenil)-2-(1-(4-metiltiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxílico;
 ácido 5-(4-metoxifenil)-2-(1-(5-metiltiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxílico;
 ácido 2-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)tiazol-4-carboxílico;
 ácido 2-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-clorotiazol-4-carboxílico;
 ácido 2-(4-(benzo[d]oxazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)tiazol-4-carboxílico;
 25 ácido (E)-2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(prop-1-enil)tiazol-4-carboxílico;
 ácido 6-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)picolínico;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)picolínico;
 ácido 2-(4-(quinolin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)tiazol-4-carboxílico;
 ácido 2-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-feniltiazol-4-carboxílico;
 30 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;
 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;
 ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-feniltiazol-4-carboxílico;
 ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-fenoxitiazol-4-carboxílico;
 ácido 2-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-p-toliltiazol-4-carboxílico;
 35 ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(4-fluorofenoxi)tiazol-4-carboxílico;
 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;
 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;
 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;
 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;
 40 ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(4-metoxifenoxi)tiazol-4-carboxílico;
 ácido 2-(1-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(4-metoxifenoxi)tiazol-4-carboxílico;
 ácido 2-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][4]oxazin-6-il)-5-(3-(piridin-4-iltio)propil)tiazol-4-carboxílico;
 ácido (E)-2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-estiriltiazol-4-carboxílico;
 45 ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(4-etoxifenil)tiazol-4-carboxílico;
 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;
 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;
 ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(3-fenoxipropil)tiazol-4-carboxílico;
 50 ácido 2-1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(4-isopropoxifenil)tiazol-4-carboxílico;
 ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-il carbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)tiazol-4-carboxílico;
 ácido 5-(3-(3-aminofenoxi)propil)-2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)tiazol-4-carboxílico;
 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;
 55 ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(3-(4-terc.-butilfenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
 ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(3-(4-(terc.-butoxicarbonilamino)fenoxi)-propil)tiazol-4-carboxílico;
 60 ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-5-(3-(3-(terc.-butoxicarbonilamino)fenoxi)-propil)tiazol-4-carboxílico;
 ácido 2-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(3-(4-((terc.-butoxicarbonilamino)-metil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
 ácido 6-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-3-(3-fenilpropoxi)picolínico;
 65 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;
 ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(3-fenilpropoxi)picolínico;

ácido 2-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-(bifenil-4-il)tiazol-4-carboxílico;
 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; y
 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.

- 5
12. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho compuesto es ácido 6-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(3-(4-(dimetilamino)fenoxi)propoxi)picolínico.
- 10 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer óseo, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer duodenal, leucemia linfocítica crónica, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer testicular, cáncer hepatocelular (hepático y del conducto biliar), tumor primario o secundario del sistema nervioso central, tumor cerebral primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, una neoplasia maligna linfoides con origen en células T o en células B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcístico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcístico, cáncer de riñón y de uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, una neoplasia del sistema nervioso central, linfoma del sistema nervioso central primario, linfoma no de Hodgkin, tumores del eje espinal, glioma del tallo cerebral, adenoma de la pituitaria, cáncer de la corteza suprarrenal, cáncer de la vejiga biliar, cáncer de bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, o una combinación de los mismos; o bien
- 20
- 25
- 30 para uso en un método para tratar una enfermedad o afección seleccionada del grupo consistente en trombocitemia esencial, policitemia vera, reestenosis y trombos asociados con dispositivos.

Figura 1

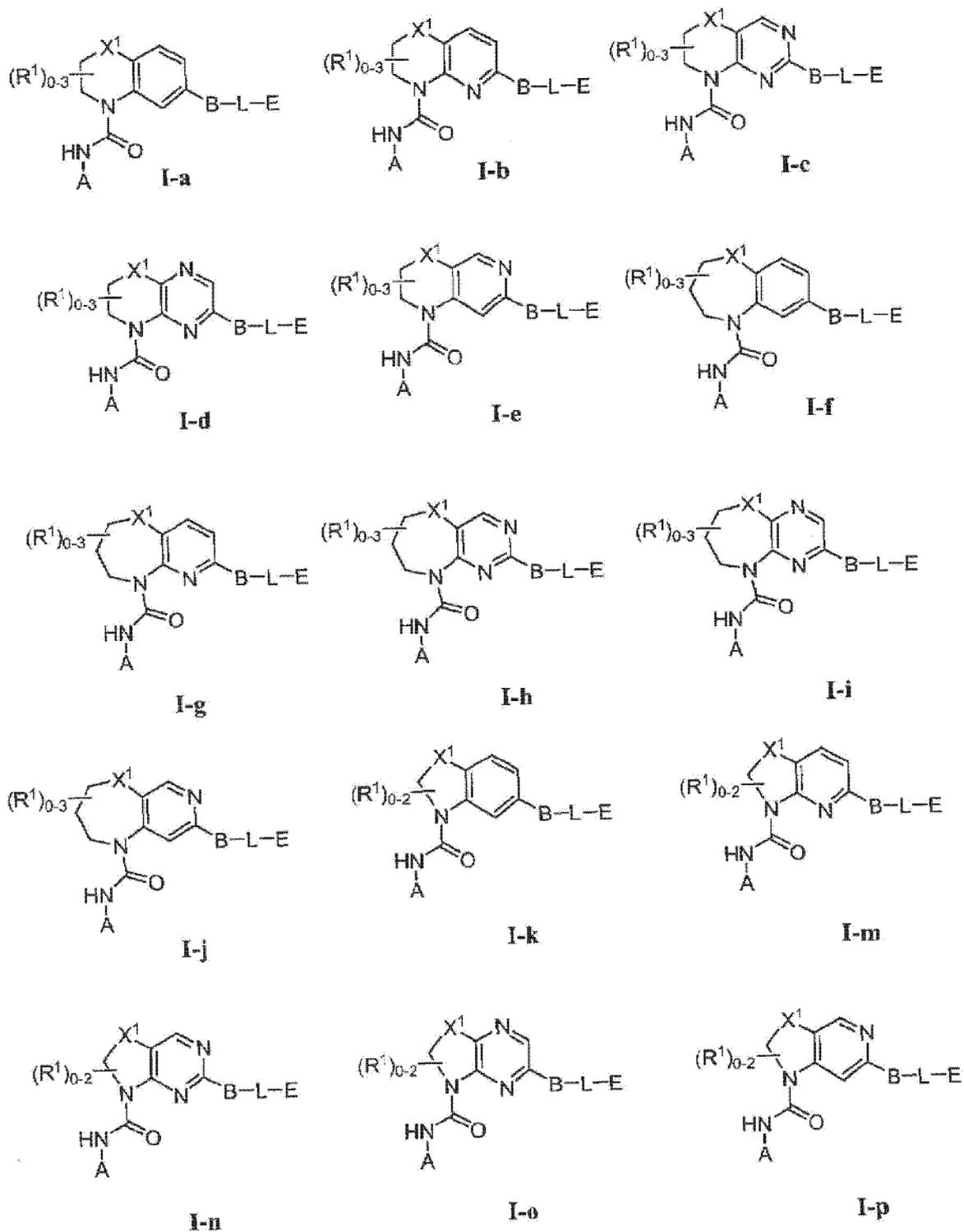


Figura 2-A

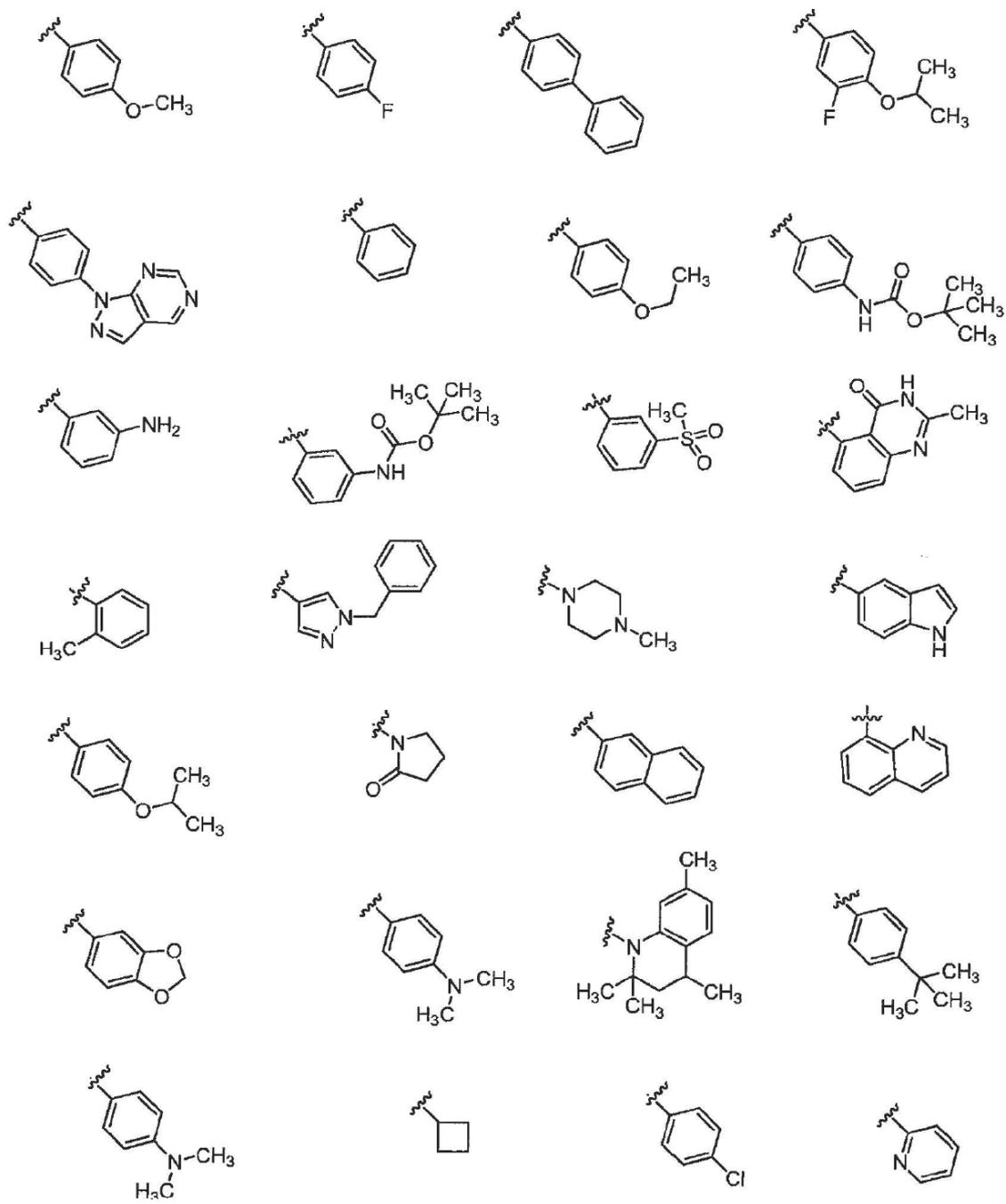


Figura 2-B

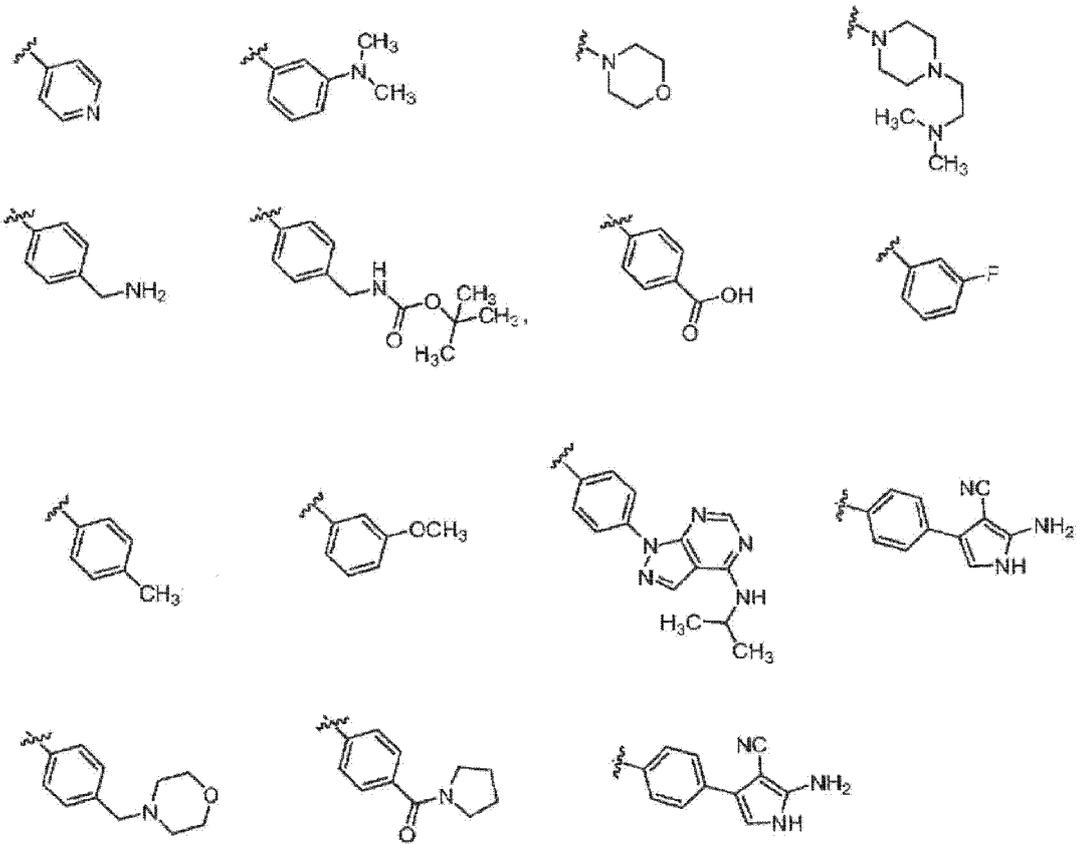


Figura 2-C

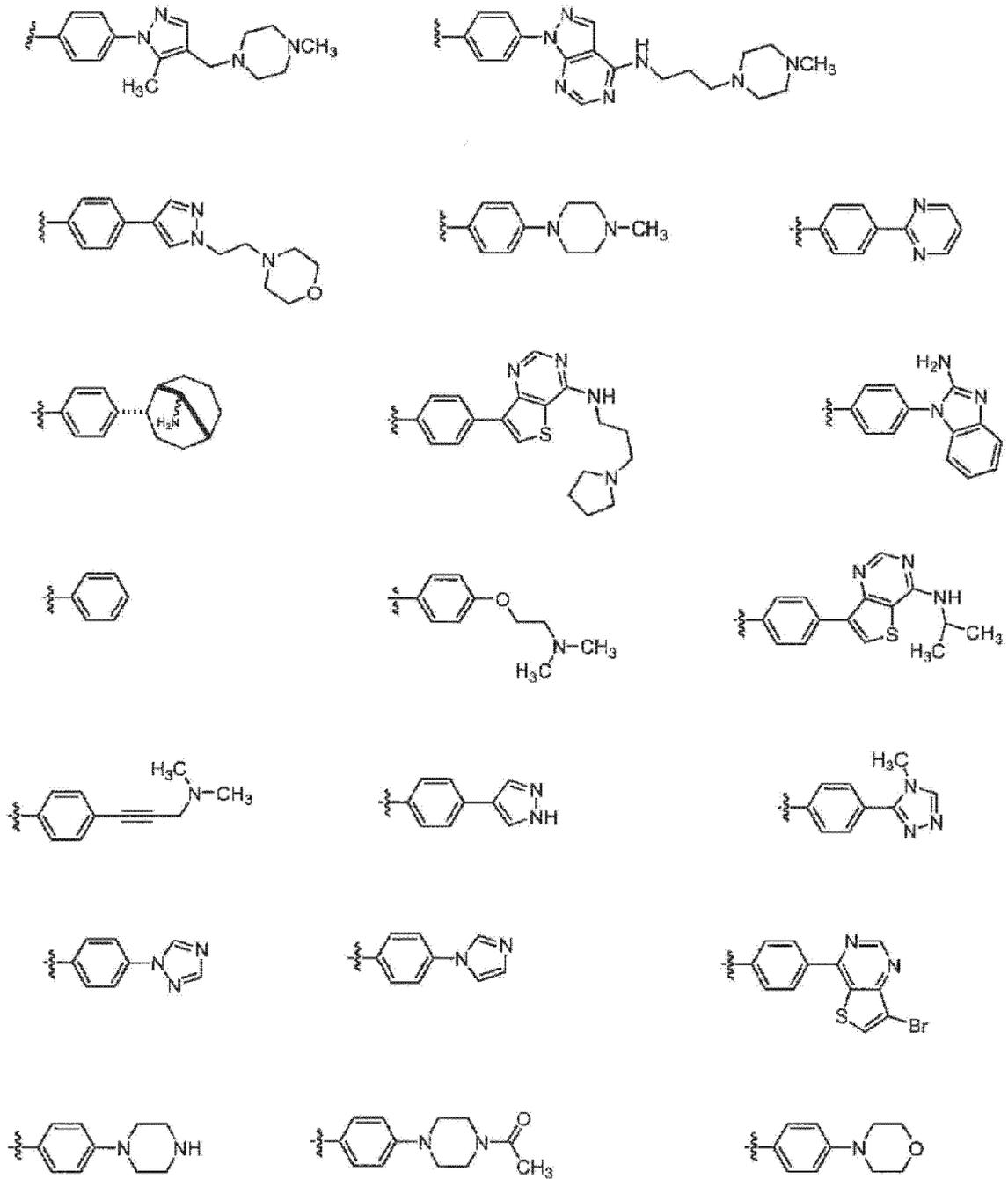


Figura 2-F

