

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 452**

51 Int. Cl.:

A01N 43/00 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/06 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 513/06 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 473/00 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2009 E 09837920 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2015 EP 2373163**

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

30 Prioridad:

19.12.2008 US 139492 P

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

31.08.2015

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;
CZABOTAR, PETER;
DUDLEY, DANETTE A.;
FAIRBROTHER, WAYNE J.;
FLYGARE, JOHN A.;
LESSENE, GUILLAUME LAURENT;
NDUBAKU, CHUDI;
NIKOLAKOPOULOS, GEORGE;
SLEEBES, BRAD EDMUND;
SMITH, BRIAN JOHN;
WATSON, KEITH GEOFFREY;
ELMORE, STEVEN W.;
HASVOLD, LISA A.;
PETROS, ANDREW M.;
SOUERS, ANDREW J.;
TAO, ZHI-FU;
WANG, LE;
WANG, XILU y
DESHAYES, KURT

ES 2 544 452 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).

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 452**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2009 E 09837920 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2015 EP 2373163**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 544 452 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 heterocíclicos y métodos de uso

La apoptosis ahora se reconoce como un proceso biológico esencial para la homeostasis de tejidos de todas las especies vivas. En los mamíferos en particular, se ha mostrado que regula el desarrollo embrionario temprano. Más tarde en la vida, la muerte celular es un mecanismo por defecto por el cual son eliminadas las células potencialmente peligrosas (p. ej., células que llevan defectos cancerosos). Se han descubierto varias rutas apoptóticas, y una de las más importantes implica la familia de proteínas Bcl-2 que son reguladores clave de la ruta mitocondrial de la apoptosis (llamada también "intrínseca"). 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 se puede clasificar además en tres subfamilias dependiendo de cuántos de los dominios de homología de cada proteína contiene y de su actividad biológica (es decir, si tiene función pro o antiapoptótica).

El primer subgrupo contiene proteínas que tienen los 4 dominios de homología, es decir, BH1, BH2, BH3 y BH4. Su efecto general es antiapoptótico, es decir, evitar que una célula empiece un proceso de muerte celular. Las proteínas tales como, por ejemplo, Bcl-2, Bcl-w, Bel-x_L, Mcl-1 y Bfl-1/A1 son miembros de este primer subgrupo. Las proteínas que pertenecen al segundo subgrupo contienen los 3 dominios de homología BH1, BH2 y BH3, y tienen un efecto proapoptótico. Las dos proteínas representativas principales de este segundo subgrupo son Bax y Bak. Finalmente, el tercer subgrupo está compuesto de proteínas que contienen solo el dominio BH3 y los miembros de este subgrupo se denominan normalmente "proteínas solo BH3". Su efecto biológico en la célula es proapoptótico. Bim, Bid, Bad, Bik, Noxa, Hrk, Bmf, y Puma son ejemplos de esta tercera subfamilia de proteínas. El mecanismo exacto por el cual la familia de proteínas Bcl-2 regula la muerte celular no se conoce del todo y la comprensión de este mecanismo es un campo activo de la investigación en la comunidad científica. En una hipótesis de la regulación de la muerte celular por la familia de proteínas Bcl-2, las proteínas solo BH3 se clasifican además como proteínas "activadoras" (p. ej., Bim y Bid) o "sensibilizadoras" (p. ej., Bad, Bik, Noxa, Hrk, Bmf, y Puma) dependiendo de su función reguladora.

La clave de la homeostasis de tejidos es lograr el equilibrio delicado en las interacciones entre los tres subgrupos de proteínas en la célula. Estudios recientes han intentado elucidar los mecanismos por los cuales los subgrupos proapoptóticos y antiapoptóticos de la familia de proteínas Bcl-2 interactúan para permitir que una célula sufra la muerte celular programada. Después de recibir señales intra o extracelulares en las células, se produce la activación postraducciona o transcripcional de las proteínas solo BH3. Las proteínas solo BH3 son los inductores primarios de una cascada apoptótica que incluye, como una etapa, la activación de las proteínas proapoptóticas Bax y Bak en la membrana mitocondrial en células. Tras la activación de Bax y/o Bak que ya están ancladas a la membrana mitocondrial o migran a esta membrana, Bax y/o Bak oligomerizan para producir la permeabilización de la membrana externa mitocondrial (MOMP), la liberación de citocromo C, y activación corriente abajo de caspasas efectoras, para finalmente producir la apoptosis celular. Algunos investigadores plantean que algunas proteínas solo BH3 (p. ej., Puma, Bim, Bid) son "activadoras" en cuanto que estas proteínas conectan directamente con las proteínas proapoptóticas Bax y Bak para iniciar la MOMP, mientras que otras proteínas solo BH3 (p. ej., Bad, Bik y Noxa) son "sensibilizadoras" e inducen la oligomerización de Bax y Bak indirectamente uniéndose a las proteínas antiapoptóticas (p. ej., Bcl-2, Bel-x_L, Bcl-w, Mcl-1) y desplazando y "dejando libres" las proteínas solo BH3 "activadoras" (p. ej., Bax, Bak) para inducir la muerte celular. Otras investigaciones sugieren que las proteínas antiapoptóticas conectan y secuestran Bax y Bak directamente y todas las proteínas solo BH3 regulan esta interacción uniéndose a proteínas antiapoptóticas (p. ej., Bcl-2, Bel-x_L, Bcl-w, Mcl-1) que produce 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 por las cuales las proteínas de la familia Bcl-2 anti y proapoptóticas regulan la apoptosis siguen siendo objeto de debate, hay un gran número de pruebas científicas que muestran que estos compuestos que inhiben la unión de proteínas solo BH3 a proteínas de la familia Bcl-2 antiapoptóticas promueven la apoptosis en células.

Las rutas apoptóticas desreguladas se han implicado en la patología de muchas enfermedades importantes tales como afecciones neurodegenerativas (apoptosis regulada en exceso), tales como por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer; y enfermedades proliferativas (apoptosis regulada por defecto) tales como por ejemplo, cáncer, enfermedades autoinmunitarias y afecciones protrombóticas.

En un aspecto, la consecuencia de que la apoptosis regulada por defecto (y más en particular la familia de proteínas Bcl-2) esté implicada en el inicio de tumores malignos cancerosos ha puesto de manifiesto una ruta nueva a la que dirigirse en esta enfermedad todavía difícil. La investigación ha mostrado, por ejemplo, que las proteínas antiapoptóticas Bcl-2 y Bcl-x_L, son expresadas en exceso en muchos tipos de células de cáncer. Véase, Zhang J.Y., *Nature Reviews/Drug Discovery*, (2002) 1, 101; Kirkin, V. et al. *Biochimica et Biophysica Acta* (2004) 1644, 229-249; y Amundson, S.A. et al. *Cancer Research* (2000) 60, 6101-6110. El efecto de esta desregulación es la supervivencia de células alteradas que de lo contrario habrían experimentado apoptosis en condiciones normales. La repetición de estos defectos asociados con la proliferación no regulada se cree que es el punto de partida de la evolución cancerosa. Además, la investigación ha mostrado que las proteínas solo BH3 pueden actuar como supresores tumorales cuando son expresadas en animales enfermos.

Estos descubrimientos, así como muchos otros han hecho posible que surgieran nuevas estrategias en el descubrimiento de fármacos para dirigirse al cáncer. Si una molécula pequeña que pudiera imitar el efecto de las proteínas solo BH3 fuera capaz de entrar en la célula y vencer el exceso de expresión de proteínas antiapoptóticas, entonces se podría reiniciar el proceso apoptótico. Esta estrategia puede tener la ventaja de que puede aliviar el problema de la resistencia de fármacos que normalmente es una consecuencia de la desregulación apoptótica (supervivencia anormal).

Los investigadores también han demostrado que las plaquetas también contienen la maquinaria apoptótica necesaria (p. ej., Bax, Bak, Bcl-x_L, Bcl-2, citocromo c, caspasa-9, caspasa-3 y APAF-1) para ejecutar la muerte celular programada por la ruta apoptótica intrínseca. Aunque la producción de plaquetas en la circulación es un proceso fisiológico normal, una serie de enfermedades son causadas o exacerbadas por exceso de, o activación indeseada de plaquetas. Lo anterior sugiere que los agentes terapéuticos capaces de inhibir proteínas antiapoptóticas en plaquetas y de reducir el número de plaquetas en mamíferos, pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones y enfermedades protrombóticas que se caracterizan por un exceso, o activación indeseada, de plaquetas.

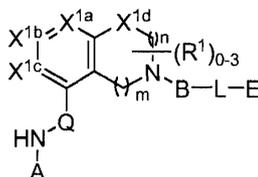
Abbott Laboratories Inc. ha desarrollado una clase de moléculas pequeñas miméticas de proteínas solo BH3, es decir, ABT-737 y ABT-263, que se unen fuertemente a un subconjunto de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas incluyendo Bcl-2, Bcl-w y Bcl-x_L, pero solo débilmente a Mcl-1 y A1, y presentan citotoxicidad basada en mecanismo. Estos compuestos se ensayaron en estudios con animales y demostraron actividad citotóxica en determinados modelos de xenoinjerto como agentes individuales, así como potenciación de los efectos de una serie de agentes quimioterapéuticos en otros modelos de xenoinjerto cuando se usaron 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 potencial utilidad de inhibidores de las proteínas de la familia Bcl-2 antiapoptóticas para el tratamiento de enfermedades que implican una ruta apoptótica desregulada.

Los niveles de expresión natural de miembros de la familia de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas varían en diferentes tipos de células. Por ejemplo, en plaquetas jóvenes, la proteína Bcl-x_L es altamente expresada y tiene una función importante en la regulación de la muerte celular (esperanza de vida) de las plaquetas. Además, en algunos tipos de células de cáncer, la supervivencia de las células de cáncer se atribuye a la desregulación de la ruta apoptótica causada por el exceso de expresión de uno o más miembros de la familia de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas. En vista de la función importante de la familia de proteínas Bcl-2 en la regulación de la apoptosis tanto en células cancerosas como normales (es decir, no cancerosas) y la variabilidad reconocida del tipo intercelular de la expresión de proteínas de la familia Bcl-2, es ventajoso tener una molécula pequeña inhibidora que se dirija selectivamente y se una preferiblemente a un tipo o un subconjunto de proteína(s) Bcl-2 antiapoptótica(s), por ejemplo, a una miembro de la familia de Bcl-2 antiapoptóticas que se expresan en exceso en un determinado tipo de cáncer. Dicho compuesto selectivo también puede conferir determinadas ventajas en el marco clínico, proporcionando, por ejemplo, la flexibilidad de seleccionar un régimen de dosificación, un efecto tóxico en la diana reducido en células normales, entre otros (p. ej., se ha observado linfopenia en ratones deficientes en Bcl-2). Véase, Nakayama, K. et al. *PNAS* (1994) 91, 3700-3704.

El documento US 2006/0217448 describe determinados compuestos de bicloheteroarilo como moduladores de P2x7 y sus usos.

En vista de lo anterior, se necesitan en la técnica productos terapéuticos moléculas pequeñas que puedan inhibir selectivamente la actividad de un tipo o un subconjunto de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, por ejemplo, una proteína Bcl-x_L antiapoptótica. La presente invención satisface al menos esta necesidad.

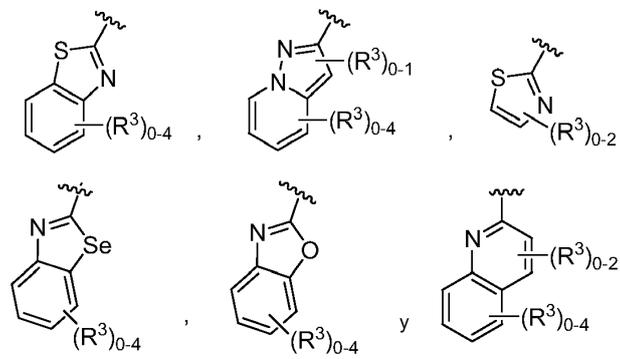
En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En la fórmula I, Q se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-, -CH₂-, -CH(R^a)- y -C(R^a)₂-, en donde R^a es alquilo C₁₋₄ o halogenoalquilo C₁₋₄. R¹, si está presente, es independientemente un miembro seleccionado del grupo que consiste en halógeno, =O, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y halogenoalquilo C₁₋₆. X^{1a}, X^{1b} y X^{1c} se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en C(H), C(R²) y N, en los que al menos uno de X^{1a}, X^{1b} y X^{1c} es C(H) o C(R²). R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OR^b, -NR^bR^c, -SR^b, -C(O)OR^c, -C(O)NR^bR^c, -NR^bC(O)R^d, -S(O)₂R^d, -S(O)R^d, -S(O)₂NR^bR^c, -R^d, halógeno, -CN y -NO₂, en los que R^b y R^c se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, u opcionalmente R^b y R^c, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan 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 del

anillo; y R^d se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄ y halogenoalquilo C₁₋₄. En la fórmula I, X^{1d} está ausente o se selecciona del grupo que consiste en -O-, -NH-, -N(alquilo C₁₋₄)- y -N(C(O)-alquilo C₁₋₄)-, el subíndice m es un número entero de 1 a 2, y el subíndice n es un número entero de 1 a 3; en la que si X^{1d} está presente, entonces el subíndice n es 2 o 3. En la fórmula I, A es un miembro seleccionado del grupo que

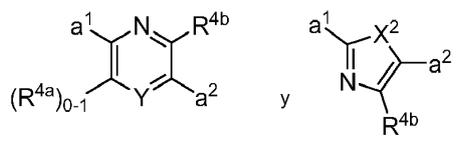
5



en los que R³, si está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste 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. R^e y R^f cada vez que aparecen se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄ y -(CH₂)₁₋₄ fenilo, o R^e y R^f, o R^e y R^g, junto con el átomo al que está unido cada uno, se combinan opcionalmente 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 del anillo; y R^g se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄ y halogenoalquilo C₁₋₄. En la fórmula I, B es un miembro

10

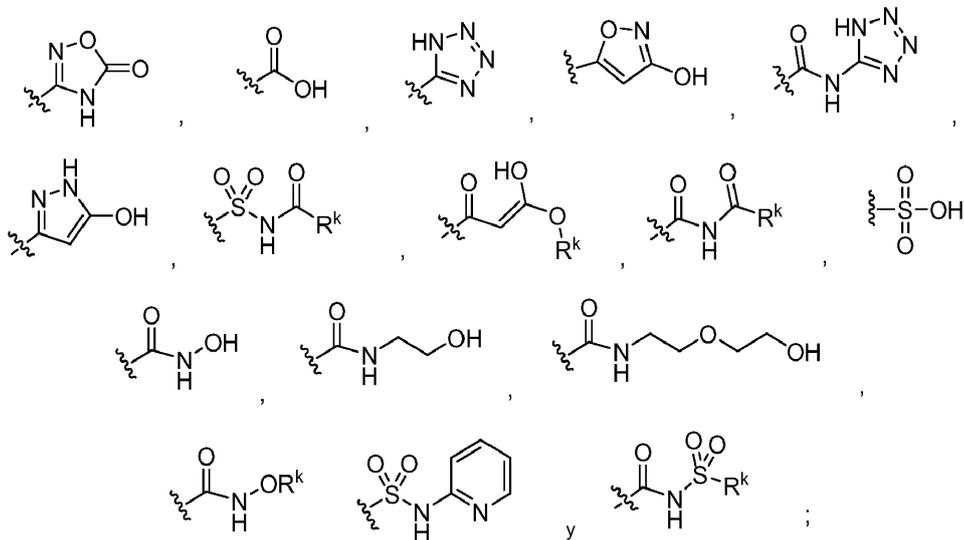
15



en los que Y es N, C(H) o C(R^{4a}); X² es -N(H)-, -N(alquilo C₁₋₃)-, O o S. R^{4a}, si está presente, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, halógeno y -CN; R^{4b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -C(O)ORⁱ, -C(O)NR^hRⁱ, -C(O)Rⁱ, -NR^hC(O)Rⁱ, -NR^hC(O)NR^hRⁱ, -OC(O)NR^hRⁱ, -NR^hC(O)ORⁱ, -C(=NOR^h)NR^hRⁱ, -NR^hC(=NCN)NR^hRⁱ, -NR^hS(O)₂NR^hRⁱ, -S(O)₂Rⁱ, -S(O)₂NR^hRⁱ, -N(R^h)S(O)₂Rⁱ, -NR^hC(=NRⁱ)NR^hRⁱ, -C(=S)NR^hRⁱ, -C(=NR^h)NR^hRⁱ, halógeno, -NO₂, y -CN, en los que R^h y Rⁱ cada vez que aparecen se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-fenilo. Rⁱ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-fenilo. R^h y Rⁱ, o R^h y Rⁱ, junto con el átomo al que está unido cada uno se combinan opcionalmente 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 del anillo; o de forma alternativa, R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en:

20

25



30

en los que R^k se selecciona de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y halogenoalquilo C₁₋₆. Para el grupo B en la fórmula I, el grupo a¹ representa el punto de unión del grupo B al átomo de nitrógeno en la fórmula I y a² representa el punto de unión del grupo B al grupo L en la fórmula I. En la fórmula I, L está ausente o es un conector seleccionado del grupo que consiste en (arilen C₆₋₁₀)-(heteroalqueno C₁₋₆), (heteroarilen C₅₋₉)-(heteroalqueno C₁₋₆), heteroalqueno C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, halogenoalqueno C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -NH-, -S- y -O-, en donde las partes de alqueno, alqueno, alquino o heteroalqueno del grupo L están sustituidas con 0 a 4 sustituyentes R^{5a} seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -R^m y =O, y las partes aromáticas del grupo L están sustituidas con 0 a 4 sustituyentes R^{5b} seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -ORⁿ, -NRⁿR^o, -Rⁿ, -NO₂, y CN; en donde R^m se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, (heterocicloalquil C₃₋₆)-(alquilo C₁₋₆), (heterocicloalquil C₃₋₇)-(heterocicloalquilo C₁₋₆) y halogenoalquilo C₁₋₆. Opcionalmente cualesquiera dos sustituyentes R^{5a} unidos al mismo o diferentes átomos de L se pueden combinar para formar un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices del anillo; y en los que Rⁿ y R^o, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y halogenoalquilo C₁₋₆, y en donde opcionalmente Rⁿ y R^o, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan 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 del anillo. En la fórmula I, E es hidrógeno o halógeno; o de forma alternativa E se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇, y opcionalmente están condensados con E 1 o 2 anillos independientemente seleccionados del grupo que consiste en un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, un anillo de benceno y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros, en donde E y cada anillo opcionalmente condensado con E está independientemente sustituido con 0 a 5 sustituyentes R⁶ seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NR^pR^q, -SR^p, -OR^p, -C(O)OR^p, -C(O)NR^pR^q, -C(O)R^p, -NR^pC(O)R^q, -OC(O)R^r, -NR^pC(O)NR^pR^q, -OC(O)NR^pR^q, -NR^pC(O)OR^r, -C(=NOR^p)NR^pR^q, -NR^pC(=N-CN)NR^pR^q, -NR^pS(O)₂NR^pR^q, -S(O)₂R^r, -S(O)₂NR^pR^q, -R^r, -R^s, -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 los que Z¹ se selecciona del grupo que consiste en alqueno C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heteroalqueno C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇; R^p y R^q se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-fenilo; y R^r se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-fenilo. Opcionalmente dentro de cada sustituyente R⁶, R^p y R^q o R^p y R^r, junto con el átomo al que está unido cada uno, se combinan opcionalmente 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 del anillo; R^s se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, y opcionalmente están condensados con R^s 1 o 2 anillos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo de benceno y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros, y en donde R^s y cada anillo opcionalmente condensado con R^s está cada uno independientemente sustituido con 0 a 5 sustituyentes R⁷ seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NR^tR^u, -SR^t, -OR^t, -C(O)OR^t, -C(O)NR^tR^u, -C(O)R^t, -NR^tC(O)R^v, -OC(O)R^v, -NR^tC(O)NR^tR^u, -OC(O)NR^tR^u, -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. Z² se selecciona del grupo que consiste en alqueno C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heteroalqueno C₁₋₆, R^t y R^u se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)₁₋₄-fenilo, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₃₋₇; R^v se selecciona de alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)₁₋₄-fenilo, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₃₋₇; y dentro de cada sustituyente R⁷, R^t y R^u o R^t y R^v, junto con el átomo al que está unido cada uno, opcionalmente se combinan para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices del anillo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula I así como compuestos de fórmula I para usar en métodos para tratar enfermedades y afecciones (p. ej., cáncer, trombocitemia, etc.) caracterizados por la expresión o el exceso de expresión de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, p. ej., proteínas Bcl-x_L antiapoptóticas.

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

Las Fig. 2A, Fig. 2B, Fig. 2C, Fig. 2D y Fig. 2E muestran algunas realizaciones de los grupos E para los compuestos de fórmula I.

I. Definiciones

Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa, salvo que se exponga lo contrario, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, que tiene el número de

átomos de carbono indicado (es decir, C₁₋₈ significa de 1 a 8 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 más dobles enlaces y se pretende que incluya variantes mono y polihalogenadas. De forma similar, el término "alquinilo" se refiere a un radical alquilo insaturado que tiene uno o más triples enlaces y se pretende que incluya variantes mono y polihalogenadas. Los ejemplos de dichos 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 sus homólogos superiores e isómeros. Los términos "cicloalquilo", "carbocíclico" y "carbociclo", se usan de forma intercambiable y cuando se usan por sí mismos o como parte de otro sustituyente, se refieren a anillos de hidrocarburo que tienen el número indicado de átomos en el anillo (p. ej., cicloalquilo C₃₋₆) y que están totalmente saturados o que tienen como máximo un doble enlace entre vértices del anillo. Como se usa en la presente memoria, "cicloalquilo", "carbocíclico" o "carbociclo", también se pretende que se refiera a anillos de hidrocarburo bicíclicos, policíclicos y espirocíclicos tales como, por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptano, pinano, biciclo[2.2.2]octano, adamantano, norboreno, alcano espirocíclico C₅₋₁₂, etc. Un anillo de "cicloalquilo", "carbocíclico" o "carbociclo", puede estar unido al resto de una molécula por un átomo de carbono del anillo, o, si se expone así, en forma alternativa un anillo de "cicloalquilo", "carbocíclico" o "carbociclo" puede estar condensado al resto de una molécula. Los ejemplos no limitantes de un anillo de "cicloalquilo", "carbocíclico" o "carbociclo" que está condensado, por ejemplo, a un anillo de benceno, incluyen 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, 2,3-dihidro-1H-indeno, (Z)-6,9-dihidro-5H-benzo[7]anuleno, y similares.

El término "heteroalquilo", por sí mismo o en combinación con otro término, significa, salvo que se exponga lo contrario, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, estable, que consiste en el número de átomos de carbono indicado y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El o los heteroátomos O, N y S pueden estar colocados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo Si puede estar colocado en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluyendo la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Un "heteroalquilo" puede contener hasta 3 unidades de insaturación (p. ej., dobles y triples enlaces), y también incluye variantes mono y polihalogenadas, o combinaciones de los mismos. Los ejemplos de "heteroalquilo" incluyen -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CF₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, y -CH=CH=N(CH₃)-CH₃. También para "heteroalquilo" puede haber hasta dos heteroátomos consecutivos, tal como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃ y -CH₂-O-Si(CH₃)₃.

Los términos "heterocicloalquilo", "heterocíclico" y "heterociclo" se usan de forma intercambiable y cuando se usan por sí mismos o como parte de otros sustituyente se refieren a un grupo cicloalquilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el o los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Los expertos en la técnica entenderán, con respecto al "heterocicloalquilo", "heterocíclico" y "heterociclo" que tienen un número de átomos de carbono designado (p. ej., "heterocicloalquilo C₃₋₇"), que al menos uno, y posiblemente hasta 5, si es factible, de los carbonos designados se sustituyen con un heteroátomo. Por ejemplo, "heterocicloalquilo C₃" incluye, entre otras posibilidades, oxiranilo, que tiene dos átomos de carbono más un átomo de oxígeno como miembros del anillo. Salvo que se indique lo contrario, el anillo de "heterocicloalquilo", "heterocíclico" y "heterociclo" puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, espirocíclico o policíclico. Los ejemplos no limitantes de grupos "heterocicloalquilo", "heterocíclico" y "heterociclo" incluyen pirrolidina, piperidina, imidazolidina, pirazolidina, butirrolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, pirimidin-4-ona, pirimidin-2-ona, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, S-óxido de tiomorfolina, S,S-dióxido de tiomorfolina, 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 por un carbono del anillo, un heteroátomo, o alternativamente, si se expone así, un grupo "heterocicloalquilo", "heterocíclico" o "heterociclo" puede estar condensado con el resto de la molécula. Los ejemplos no limitantes de un anillo de "heterocicloalquilo", "heterocíclico" o "heterociclo" que está condensado, por ejemplo, con un anillo de benceno incluyen isocromano, 2,3-dihidrobenzofurano, (Z)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepina, y similares. Salvo que se exponga lo contrario, los anillos de "heterocicloalquilo", "heterocíclico" y "heterociclo" incluyen sus variantes mono y polihalogenadas.

El término "alquilenilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de un alcano o halogenoalcano, como se ilustra por -CH₂CH₂CH₂CH₂- y -CF₂CF₂-. Típicamente, un grupo alquilo (o alquilenilo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, siendo preferidos los grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono en la presente invención. "Alquenileno" y "alquinileno" se refieren a formas insaturadas de "alquilenilo" que tiene dobles o triples enlaces, respectivamente, incluyendo variantes mono y polihalogenadas.

El término "heteroalquilenilo" por sí mismo o como parte de otros sustituyente significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, como se ilustra por -O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -CH₂-CH₂-S-CH₂CH₂- y -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-, -O-CH₂-CH=CH-, -CH₂-CH=C(H)CH₂-O-CH₂-, -O-CH₂-CH≡CH-, -S-CH₂-C≡C-, -CF₂-O-. Para los grupos heteroalquilenilo, un heteroátomo también puede ocupar uno cualquiera o ambos extremos de la cadena (p. ej., alquilenoxi, alquilendioxi, alquilenamino, alquilendiamino, y similares). Como se usa en la presente memoria, el término "heteroalquilenilo" también se refiere a sus variantes mono y polihalogenadas.

Los términos “alcoxi”, “alquilamino” y “alquilitio” (o tioalcoxi) se usan en sus sentidos convencionales, y se refieren a los grupos alquilo unidos al resto de la molécula por un átomo de oxígeno, un grupo amino o un átomo de azufre, respectivamente. Además, para los grupos dialquilamino, las partes alquilo pueden ser las mismas o diferentes y también se pueden combinar para formar un anillo de 3-7 miembros con el átomo de nitrógeno al que está unido cada uno. Por consiguiente, un grupo representado como -NRRⁱⁱ se pretende que incluya piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, azetidino y similares.

Los términos “halogeno-” y “halógeno”, por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, salvo que se exponga lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, términos tales como “halogenoalquilo” se pretende que incluyan monohalogenoalquilo y polihalogenoalquilo. Por ejemplo, la expresión “halogenoalquilo C₁₋₄” se pretende que incluya trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.

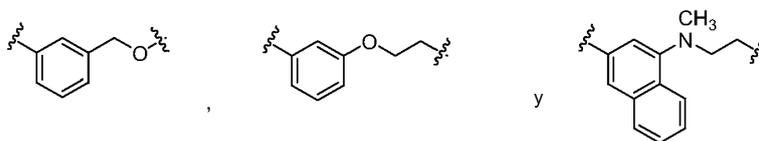
El término “arilo” significa, salvo que se exponga lo contrario, un grupo hidrocarbonado, típicamente aromático, poliinsaturado, que puede ser un solo o anillo o múltiples anillos (hasta 3 anillos) que están condensados entre sí. El término “heteroarilo” se refiere a grupos (o anillos) arilo que contienen de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el o los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula por 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, benzofuranoilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo, tienilo y similares. Se pueden seleccionar sustituyentes opcionales para cada uno de los sistemas de anillo arilo y heteroarilo anteriores, pero no se limitan al grupo de sustituyentes aceptables descritos más adelante.

Como se usa en la presente memoria, el término “arileno” se refiere de forma genérica a cualquier arilo que es un radical divalente. Para un ejemplo más específico, “fenileno” se refiere a un radical de anillo fenilo divalente. Los términos “1,2-arileno”, “1,3-arileno” o “1,4-arileno” se refieren a isómeros geométricos de un arileno particular en donde, dos grupos unidos a un arilo como se representa en una fórmula, están situados en una relación geométrica orto, meta o para del arilo, respectivamente.

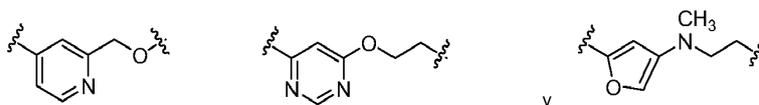
Como se usa en la presente memoria, el término “heteroarileno” se refiere de forma genérica a cualquier heteroarilo que es un radical divalente. Para un ejemplo más específico, “piridileno” se refiere a un radical de anillo piridilo divalente.

Los expertos en la técnica entenderán con respecto a los términos “heteroarilo” y “heteroarileno” que tienen un número indicado de átomos de carbono (p. ej., “heteroarilo C₅₋₆” o “heteroarileno C₅₋₉”), que al menos uno y, cuando es factible hasta 5 de los átomos de carbono indicados se sustituyen por un heteroátomo. Un heteroarilo C₅, por ejemplo, puede ser pirrolilo o, como otro ejemplo, tiazolilo, entre otras posibilidades.

Como se usa en la presente memoria, el término de combinación “arilen-heteroalquileno” se refiere de forma genérica 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 comprende cada uno un centro radical adicional al que puede estar unido otro grupo. Los ejemplos de arilen-heteroalquileno incluyen, pero no se limitan a:



De forma similar, el término “heteroarilen-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 heteroalquilo comprende cada uno un centro radical adicional al que está unido otro grupo. Los ejemplos de heteroarilen-heteroalquileno incluyen, pero no se limitan a:



Los términos anteriores (p. ej., “alquilo”, “arilo” y “heteroarilo”), en algunas realizaciones incluirán tanto las formas sustituidas como no sustituidas del radical indicado. Los sustituyentes preferidos para cada tipo de radical se proporcionan más adelante.

Los sustituyentes para los radicales alquilo (incluyendo los grupos que se denominan a menudo alquileno, alquenilo,

alquinilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo) pueden ser una variedad de grupos incluyendo, pero no limitado a -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 varía de 0 a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. R', R" y R"' se refiere cada uno independientemente a grupos que incluyen, por ejemplo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, heteroalquilo no sustituido, arilo no sustituido, arilo sustituido con 1-3 halógenos, grupos alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o tioalcoxi C₁₋₆ no sustituidos, o grupos aril-(alquilo C₁₋₄) no sustituidos, heteroarilo no sustituido, heteroarilo sustituido, entre otros. Cuando R' y R" están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R" se pretende que incluya 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. Otros sustituyentes para radicales alquilo, incluyendo heteroalquilo, alquilenos, incluyen, por ejemplo, =O, =NR', =N-OR', =N-CN, =NH, en donde R' incluye sustituyentes como se ha descrito antes.

De forma similar, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan en general del grupo que incluye, pero no se limita a -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, perfluoroalcoxi C₁₋₄, y perfluoroalquilo C₁₋₄, en un número que varía de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y donde R', R" y R"' se pueden seleccionar independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo y heteroarilo no sustituidos, (aril no sustituido)-(alquilo C₁₋₄), y ariloxi-(alquilo C₁₋₄) no sustituido. Otros sustituyentes adecuados incluyen cada uno de los sustituyentes de arilo anteriores unidos a un átomo del anillo por un conector alquilenos de 1-4 átomos de carbono.

Como se usa en la presente memoria, una línea ondulada "~~~~", que cruza un enlace sencillo, doble o triple, en cualquier estructura química representada en la presente memoria, representa el punto de unión del enlace sencillo doble o triple al resto de la molécula.

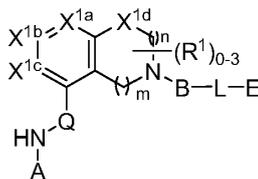
Como se usa en la presente memoria, un "compuesto de la invención" se refiere a un compuesto de fórmula I o cualquier realización específica del mismo; o a cualquier estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, o sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o una realización del mismo.

Para describir el número de veces que un sustituyente (p. ej., R¹⁰) puede estar unido a una estructura química mostrada en esta solicitud, el sustituyente (p. ej., R¹⁰) se escribe entre paréntesis y el posible número de veces de apariciones se indica como un intervalo como subíndice. Por ejemplo, "(R¹⁰)₀₋₄" significa que el grupo R¹⁰ puede estar ausente o puede estar presente hasta 4 veces.

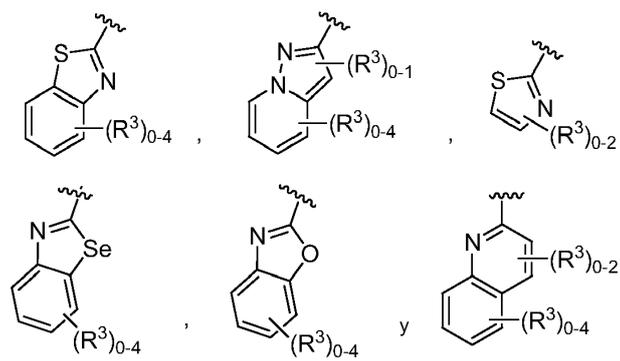
Como se usa en la presente memoria, el término "heteroátomo" se entiende que incluye oxígeno (O), nitrógeno (N) y azufre (S).

35 II. Compuestos

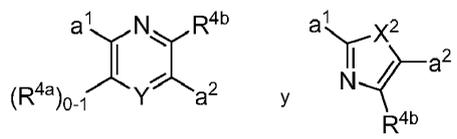
En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I



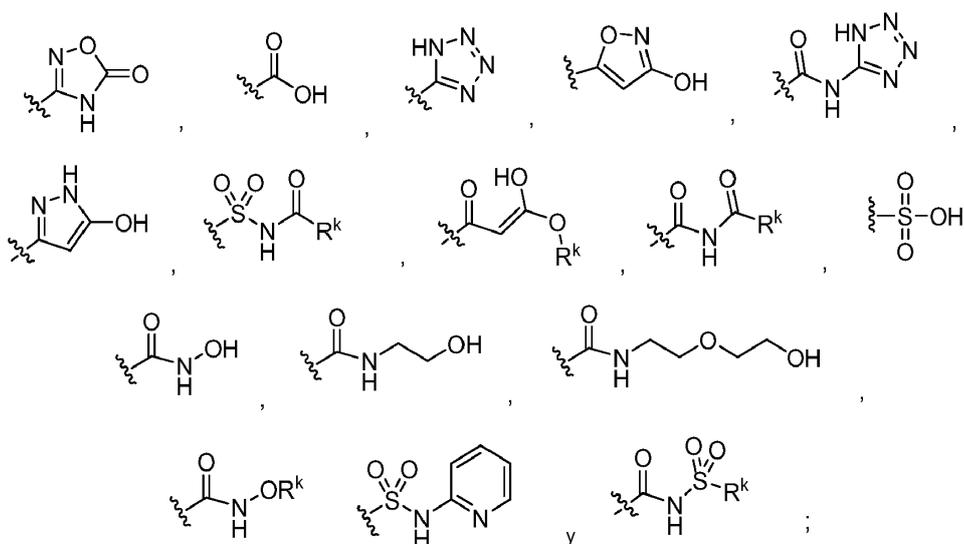
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En la fórmula I, Q se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-, -CH₂-, -CH(R^a)- y -C(R^a)₂-, en donde R^a es alquilo C₁₋₄ o halogenoalquilo C₁₋₄. R¹, si está presente, es independientemente un miembro seleccionado del grupo que consiste en halógeno, =O, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y halogenoalquilo C₁₋₆. X^{1a}, X^{1b} y X^{1c} se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en C(H), C(R²) y N, en el que al menos uno de X^{1a}, X^{1b} y X^{1c} es C(H) o C(R²). R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OR^b, -NR^bR^c, -SR^b, -C(O)OR^c, -C(O)NR^bR^c, -NR^bC(O)R^d, -S(O)₂R^d, -S(O)R^d, -S(O)₂NR^bR^c, -R^d, halógeno, -CN y -NO₂, en los que R^b y R^c se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, u opcionalmente R^d y R^c, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan 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 del anillo; y R^d se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄ y halogenoalquilo C₁₋₄. En la fórmula I, X^{1d} está ausente o se selecciona del grupo que consiste en -O-, -NH-, -N(alquilo C₁₋₄)- y -N(C(O)-alquilo C₁₋₄)-, el subíndice m es un número entero de 1 a 2, y el subíndice n es un número entero de 1 a 3; en la que si X^{1d} está presente, entonces el subíndice n es 2 o 3. En la fórmula I, A es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:



en los que R^3 , si está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-NR^eR^f$, $-OR^e$, $-CN$, $-NO_2$, halógeno, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^g$, $-NR^eS(O)R^g$, $-S(O)_2R^g$, $-S(O)R^g$ y $-R^g$. R^e y R^f cada vez que aparecen se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , halogenoalquilo C_{1-4} y $-(CH_2)_{1-4}$ fenilo, o R^e y R^f , o R^e y R^g , junto con el átomo al que está unido cada uno, se combinan opcionalmente 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 del anillo; y R^g se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} y halogenoalquilo C_{1-4} . En la fórmula I, B es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:

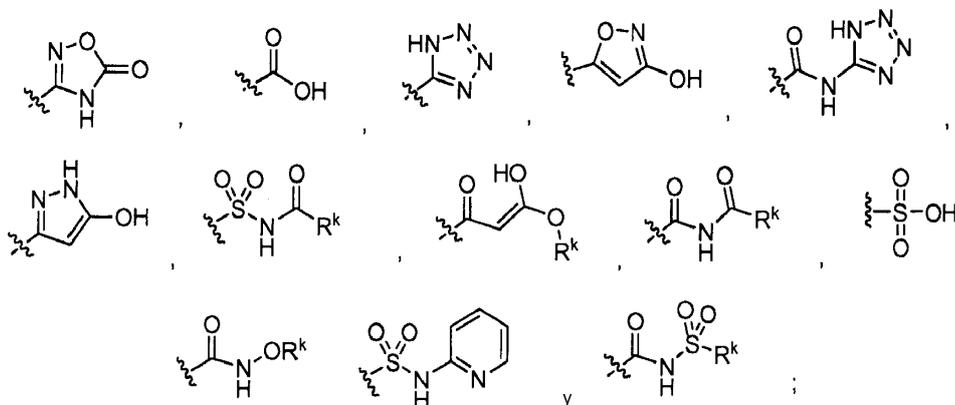


en los que Y es N, C(H) o C(R^{4a}); X^2 es $-N(H)-$, $-N(\text{alquilo } C_{1-3})-$, O o S. R^{4a} , si está presente, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} , halogenoalquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , halógeno y $-CN$; R^{4b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-C(O)OR^i$, $-C(O)NR^hR^i$, $-C(O)R^i$, $-NR^hC(O)R^i$, $-NR^hC(O)NR^hR^i$, $-OC(O)NR^hR^i$, $-NR^hC(O)OR^i$, $-C(=NOR^h)NR^hR^i$, $-NR^hC(=NCN)NR^hR^i$, $-NR^hS(O)_2NR^hR^i$, $-S(O)_2R^i$, $-N(R^h)S(O)_2R^i$, $-NR^hC(=NR^i)NR^hR^i$, $-C(=S)NR^hR^i$, $-C(=NR^h)NR^hR^i$, halógeno, $-NO_2$, y $-CN$, en los que R^h y R^i cada vez que aparecen se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$ -fenilo. R^i se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$ -fenilo. R^h y R^i , o R^h y R^i , junto con el átomo al que está unido cada uno se combinan opcionalmente 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 del anillo; o de forma alternativa, R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en:



25

en los que R^k se selecciona de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y halogenoalquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones, R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en:

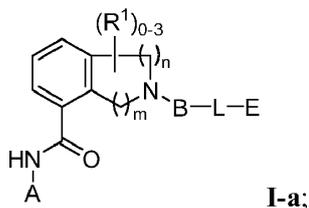


5

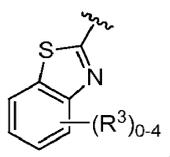
en los que R^k se selecciona de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y halogenoalquilo C₁₋₆. Para el grupo B en la fórmula I, el grupo a^1 representa el punto de unión del grupo B al átomo de nitrógeno en la fórmula I y a^2 representa el punto de unión del grupo B al grupo L en la fórmula I. En la fórmula I, L está ausente o es un conector seleccionado del grupo que consiste en (arilen C₆₋₁₀)-(heteroarileno C₁₋₆), (heteroarileno C₅₋₉)-(heteroarileno C₁₋₆), heteroarileno C₁₋₆, alquilenilo C₁₋₆, halogenoalquilenilo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆, alquinileno C₂₋₆, -NH-, -S- y -O-, en donde las partes de alquilenilo, alquenileno, alquinileno o heteroarileno del grupo L están sustituidas con 0 a 4 sustituyentes R^{5a} seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-R^m$ y =O, y las partes aromáticas del grupo L están sustituidas con 0 a 4 sustituyentes R^{5b} seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-OR^n$, $-NR^nR^o$, $-R^n$, $-NO_2$, y CN; en donde R^m se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroarileno C₁₋₆, (heterocicloalquil C₃₋₆)-(alquilo C₁₋₆), (heterocicloalquil C₃₋₇)-(heterocicloalquilo C₁₋₆) y halogenoalquilo C₁₋₆. Opcionalmente cualesquiera dos sustituyentes R^{5a} unidos al mismo o diferentes átomos de L se pueden combinar para formar un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices del anillo; y en los que R^n y R^o , cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y halogenoalquilo C₁₋₆, y en donde opcionalmente R^n y R^o , junto con los átomos a los que están unidos, se combinan 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 del anillo. En la fórmula I, E es hidrógeno o halógeno; o de forma alternativa E se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇, y opcionalmente están condensados con E 1 o 2 anillos independientemente seleccionados del grupo que consiste en un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo de benceno y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros, en donde E y cada anillo opcionalmente condensado con E está independientemente sustituido con 0 a 5 sustituyentes R^6 seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-NR^pR^q$, $-SR^p$, $-OR^p$, $-C(O)OR^p$, $-C(O)NR^pR^q$, $-C(O)R^p$, $-NR^pC(O)R^q$, $-OC(O)R^r$, $-NR^pC(O)NR^pR^q$, $-OC(O)NR^pR^q$, $-NR^pC(O)OR^r$, $-C(=NOR^p)NR^pR^q$, $-NR^pC(=N-CN)NR^pR^q$, $-NR^pS(O)_2NR^pR^q$, $-S(O)_2R^r$, $-S(O)_2NR^pR^q$, $-R^r$, $-R^s$, $-NO_2$, $-N_3$, =O, -CN, $-Z^1-NR^pR^q$, $-Z^1-SR^p$, $-Z^1-OR^p$, $-Z^1-C(O)OR^p$, $-Z^1-C(O)NR^pR^q$, $-Z^1-C(O)R^p$, $-Z^1-NR^pC(O)R^q$, $-Z^1-OC(O)R^r$, $-Z^1-NR^pC(O)NR^pR^q$, $-Z^1-OC(O)NR^pR^q$, $-Z^1-NR^pC(O)OR^r$, $-Z^1-C(=NOR^p)NR^pR^q$, $-Z^1-NR^pC(=N-CN)NR^pR^q$, $-Z^1-NR^pS(O)_2NR^pR^q$, $-Z^1-S(O)_2R^r$, $-Z^1-S(O)_2NR^pR^q$, $-Z^1-NO_2$, $-Z^1-N_3$, $-Z^1-R^s$ y $-Z^1-CN$; en los que Z^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆, alquinileno C₂₋₆ y heteroarileno C₁₋₆; R^p y R^q se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$ -fenilo; y R^r se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$ -fenilo. Opcionalmente dentro de cada sustituyente R^6 , R^p y R^q o R^p y R^r , junto con el átomo al que está unido cada uno, se combinan opcionalmente 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 del anillo; R^s se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, y opcionalmente están condensados con R^s 1 o 2 anillos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo de benceno y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros, y en donde R^s y cada anillo opcionalmente condensado con R^s está cada uno independientemente sustituido con 0 a 5 sustituyentes R^7 seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-NR^tR^u$, $-SR^t$, $-OR^t$, $-C(O)OR^t$, $-C(O)NR^tR^u$, $-C(O)R^t$, $-NR^tC(O)R^v$, $-OC(O)R^v$, $-NR^tC(O)NR^tR^u$, $-OC(O)NR^tR^v$, $-NR^tC(O)OR^v$, $-C(=NOR^t)NR^tR^u$, $-NR^tC(=N-CN)NR^tR^u$, $-NR^tS(O)_2NR^tR^u$, $-S(O)_2R^v$, $-S(O)_2NR^tR^u$, $-R^v$, $-NO_2$, $-N_3$, =O, -CN, $-Z^2-NR^tR^u$, $-Z^2-SR^t$, $-Z^2-OR^t$, $-Z^2-C(O)OR^t$, $-Z^2-C(O)NR^tR^u$, $-Z^2-C(O)R^v$, $-Z^2-NR^tC(O)R^u$, $-Z^2-OC(O)R^v$, $-Z^2-NR^tC(O)NR^tR^u$, $-Z^2-OC(O)NR^tR^u$, $-Z^2-NR^tC(O)OR^v$, $-Z^2-C(=NOR^t)NR^tR^u$, $-Z^2-NR^tC(=N-CN)NR^tR^u$, $-Z^2-NR^tS(O)_2NR^tR^u$, $-Z^2-S(O)_2R^v$, $-Z^2-S(O)_2NR^tR^u$, $-Z^2-NO_2$, $-Z^2-N_3$ y $-Z^2-CN$. Z^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆, alquinileno C₂₋₆, heteroarileno C₁₋₆, R^t y R^u se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, $-(CH_2)_{1-4}$ -fenilo, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo

50

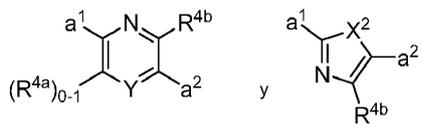
En una tercera realización, en los compuestos de fórmula I o en la primera realización de los mismos, el compuesto es de fórmula I-a



5 en la que R¹ es halógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆ o =O; el subíndice n es un número entero de 2 a 3; y el subíndice m es un número entero de 1 a 2. En esta tercera realización, A es



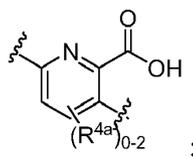
y B es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:



10 en los que R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en -C(O)ORⁱ, -C(O)NR^hRⁱ, -C(O)Rⁱ, -NR^hC(O)Rⁱ, -NR^hC(O)NR^hRⁱ, -OC(O)NR^hRⁱ, -NR^hC(O)ORⁱ, -C(=NOR^h)NR^hRⁱ, -NR^hC(=NCN)NR^hRⁱ, -NR^hS(O)₂NR^hRⁱ, -S(O)₂Rⁱ, -S(O)₂NR^hRⁱ, -N(R^h)S(O)₂Rⁱ, -NR^hC(=NRⁱ)NR^hRⁱ, -C(=S)NR^hRⁱ, -C(=NR^h)NR^hRⁱ, -Rⁱ, halógeno, -NO₂, y -CN.

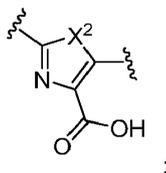
En una cuarta realización, en algunos aspectos de la segunda y tercera realizaciones de los compuestos de fórmula I, el subíndice n es 2 y el subíndice m es 1.

15 En una quinta realización, en algunos aspectos de la segunda realización de los compuestos de fórmula I, R¹ está ausente; y B es



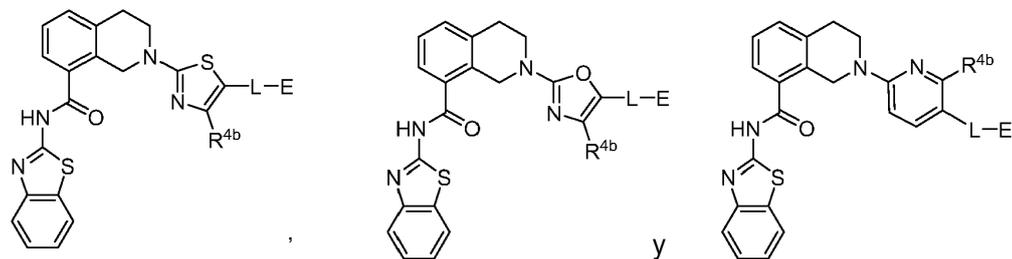
en el que R^{4a}, si está presente, se selecciona de halógeno y alquilo C₁₋₄; en donde el subíndice n es 2 y el subíndice m es 1.

20 En una sexta realización, en algunos aspectos de la segunda realización de los compuestos de fórmula I, R¹ está ausente; y B es



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

En una séptima realización, en los compuestos de fórmula I, o con la primera, segunda o tercera realización de los mismos, un compuesto de la invención tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en



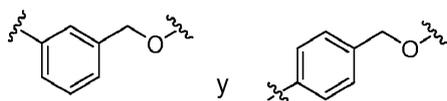
II-a

II-b

II-c

- 5 En una octava realización, en algunos aspectos de la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima realización de los compuestos de la invención, L está ausente o es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en (arilen C₆₋₁₀)-(heteroalquileno C₁₋₆) y (heteroarilen C₅₋₉)-(heteroalquileno C₁₋₆) opcionalmente sustituidos.

En una novena realización, en algunos aspectos de la octava realización de los compuestos de fórmula I, L se selecciona del grupo que consiste en

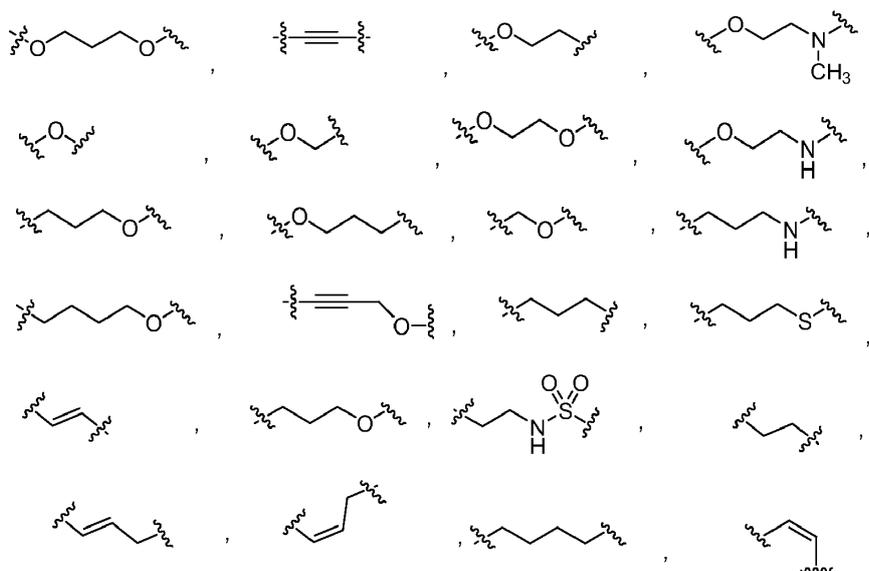


10

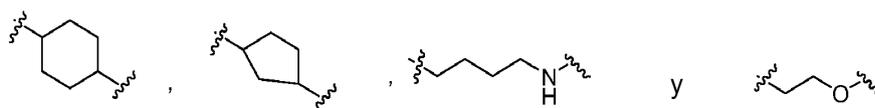
En una décima realización, en algunos aspectos de la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima realización de los compuestos de fórmula I, L es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en heteroalquileno C₁₋₆, alquileno C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆ y alquinileno C₂₋₆ opcionalmente sustituidos

- 15 En una decimoprimerá realización, en algunos aspectos de la décima realización de los compuestos de fórmula I, L se selecciona del grupo que consiste en alquilenoxi C₁₋₄, alquenileno C₂₋₄, alquinileno C₂₋₄ y alquileno C₁₋₄ opcionalmente sustituidos, en los que L está sustituido con 0 a 4 grupos R^m, y en los que cualesquiera dos grupos R^m colocados en el mismo o diferente átomo de L se combinan opcionalmente para formar un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices del anillo.

- 20 En una decimosegunda realización, en algunos aspectos de la décima realización de los compuestos de fórmula I, L se selecciona del grupo que consiste en



25



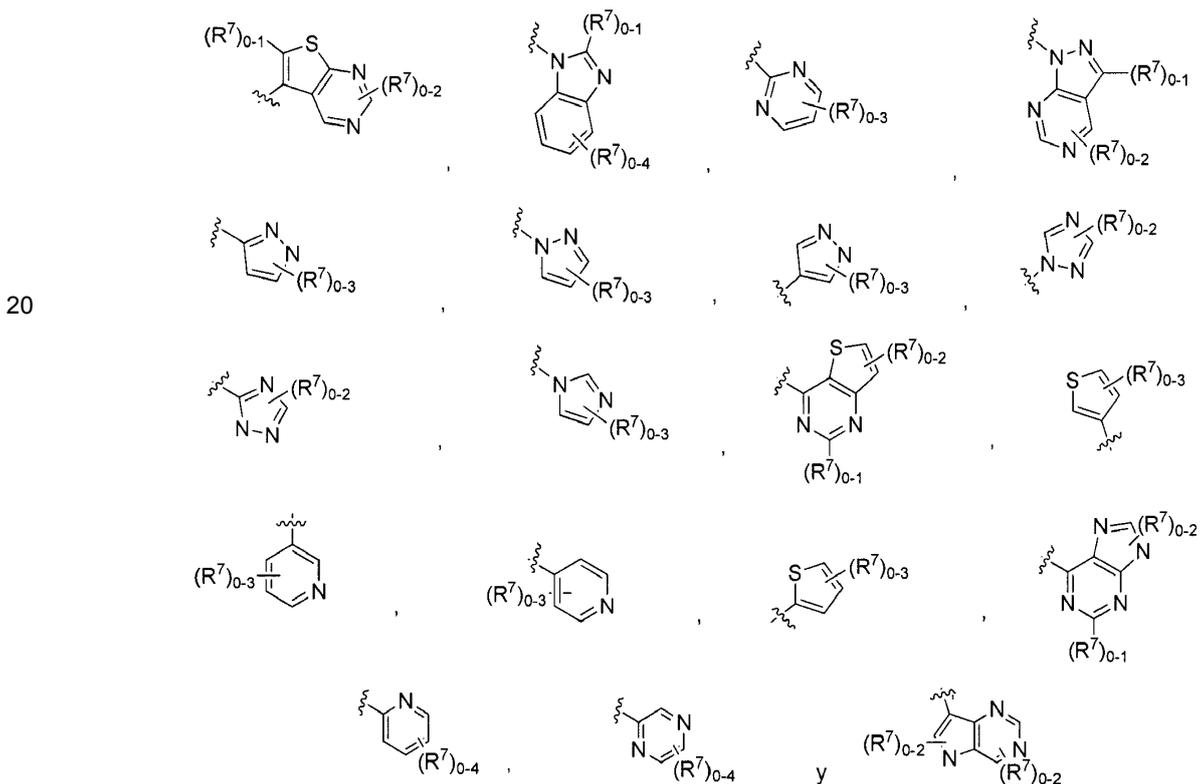
En una decimotercera realización, en algunos aspectos de la segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, decimoprimer a decimosegunda realización de los compuestos de fórmula I, E es hidrógeno.

- 5 En una decimocuarta realización, y en algunos aspectos de la segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, decimoprimer a decimosegunda o decimotercera realización de los compuestos de fórmula I, E se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo C_{5-6} y heterocicloalquilo C_{3-7} , y opcionalmente está condensado con E un anillo independientemente seleccionado de anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo de benceno y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros, en los que E y el anillo opcionalmente condensado con el mismo están sustituidos juntos con un total de 1 a 3 sustituyentes R^6 , en donde un sustituyente R^6 es $-NR^pR^q$, $-Z^1-NR^pR^q$, $-R^s$, o $-Z^1-R^s$.

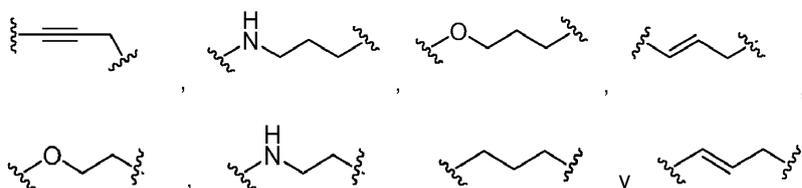
En una decimoquinta realización, en algunos aspectos de la decimocuarta realización de los compuestos de fórmula I, dicho un sustituyente R^6 es $-NR^pR^q$ o $-Z^1-NR^pR^q$.

- 15 En una decimosexta realización, en algunos aspectos de la decimoquinta realización de fórmula I, 1 o 2 sustituyentes R^6 se seleccionan del grupo que consiste en flúor y cloro.

En una decimoséptima realización, en algunos aspectos de la decimocuarta realización de los compuestos de fórmula I, dicho un sustituyente R^6 es R^s o $-Z^1-R^s$, en donde R^s tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



- 25 En una decimoctava realización, en algunos aspectos de la decimocuarta, decimoquinta, decimosexta o decimoséptima realización de los compuestos de fórmula I, Z^1 se selecciona del grupo que consiste en:



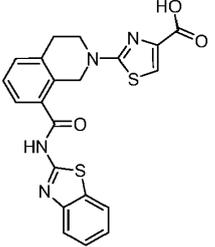
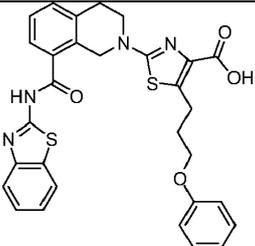
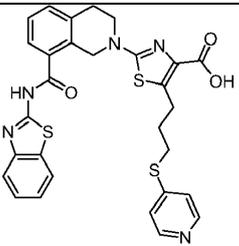
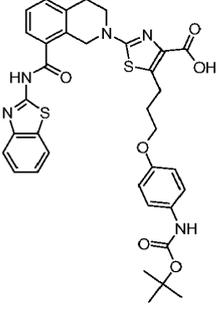
En una vigesimoquinta realización, para los compuestos de fórmula I, el compuesto tiene una fórmula seleccionada del grupo expuesto en la figura 1.

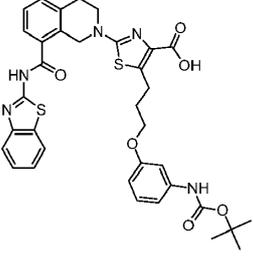
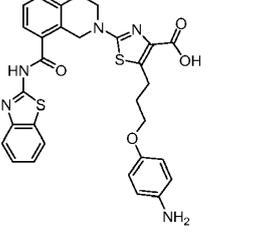
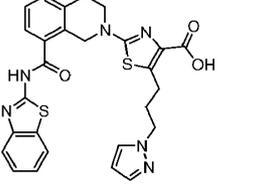
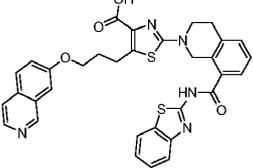
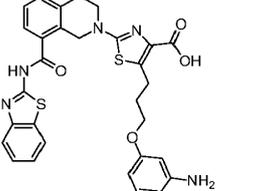
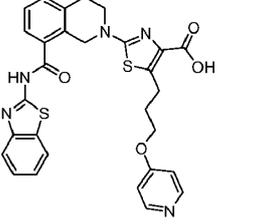
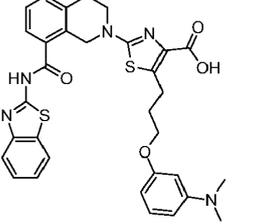
En una vigesimosexta realización, para los compuestos de fórmula I, el compuesto tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en la fórmula IV-a, IV-b, IV-c, IV-e y IV-i en la figura 1.

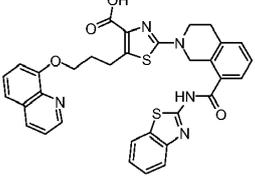
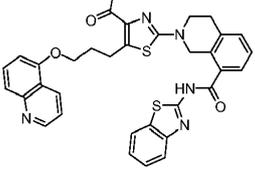
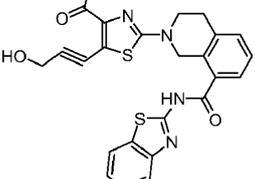
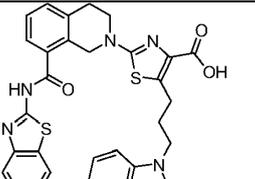
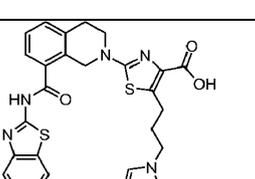
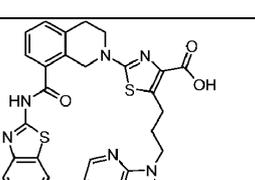
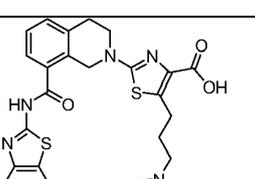
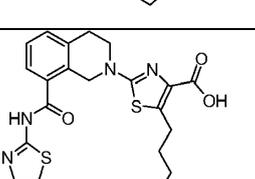
- 5 En una vigesimoséptima realización, en los compuestos de fórmula I o en algunos aspectos de la primera, segunda, tercera, séptima o novena realización de los mismos, E se selecciona del grupo expuesto en la figura 2-A, figura 2-B, figura 2-C, figura 2-D o figura 2-E.

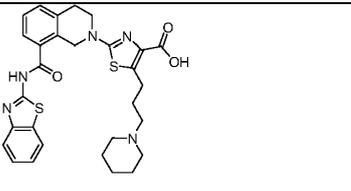
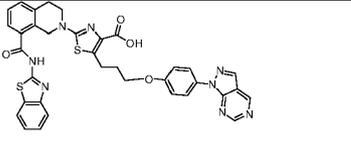
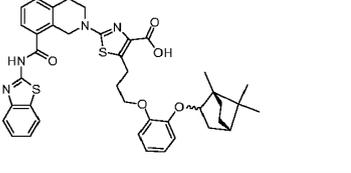
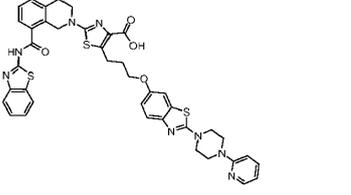
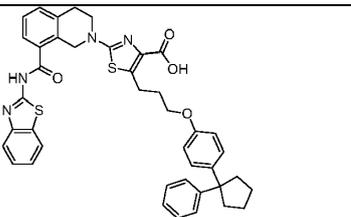
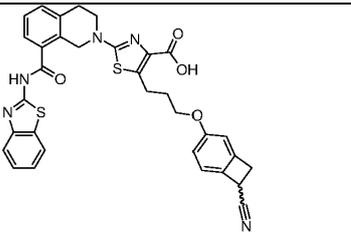
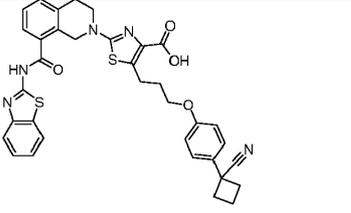
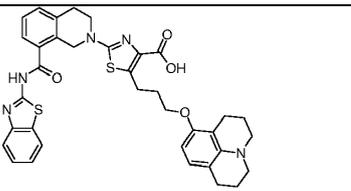
En una vigesimooctava realización, los compuestos de fórmula I se seleccionan del grupo expuesto en la tabla I (a continuación).

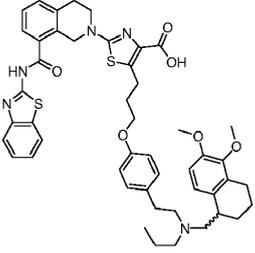
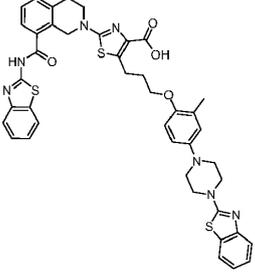
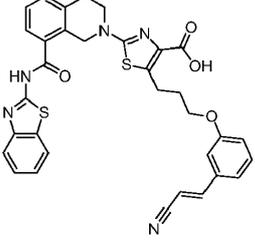
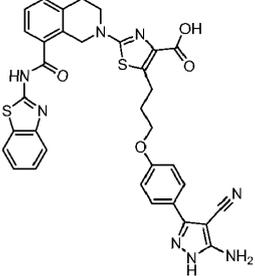
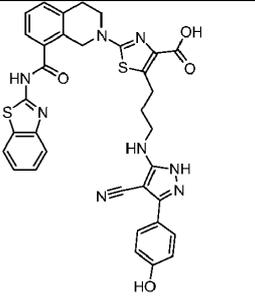
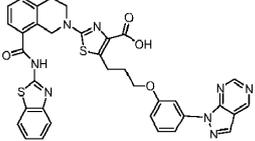
10 Tabla 1

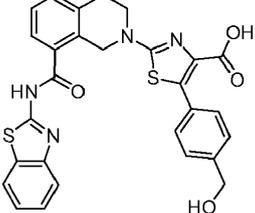
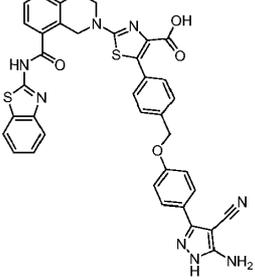
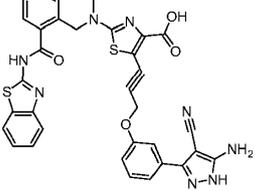
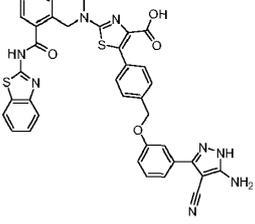
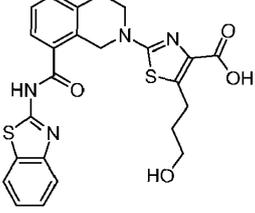
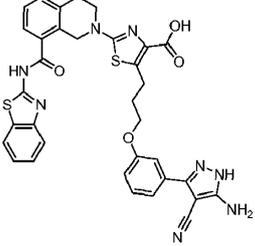
Nº	Estructura	Nombre
1		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
2		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-fenoxipropil)tiazol-4-carboxílico
3		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(piridin-4-iltio)propil)tiazol-4-carboxílico
4		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(terc-butoxicarbonilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico

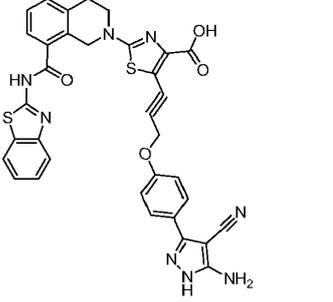
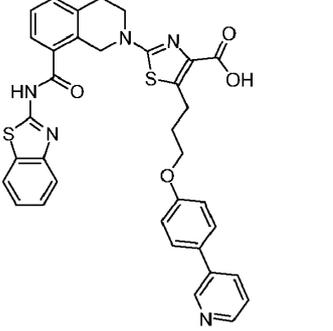
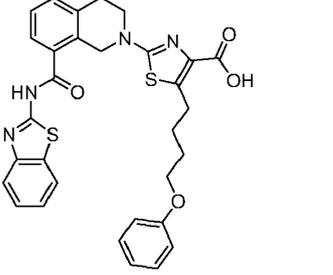
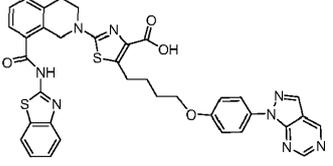
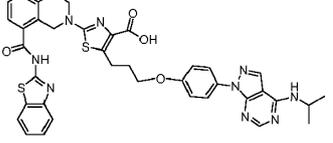
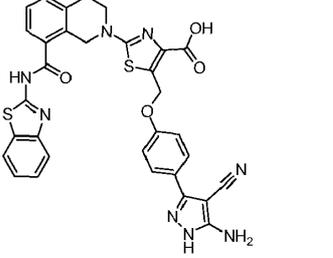
Nº	Estructura	Nombre
5		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(3-(terc-butoxicarbonilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
6		ácido 5-(3-(4-aminofenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
7		ácido 5-(3-(1H-pirazol-1-il)propil)-2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
8		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(isoquinolin-7-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico
9		ácido 5-(3-(3-aminofenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
10		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(piridin-4-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico
11		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(3-(dimetilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico

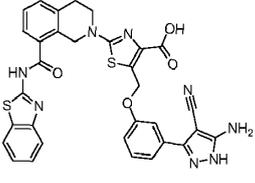
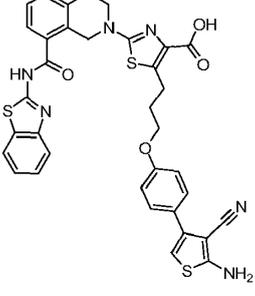
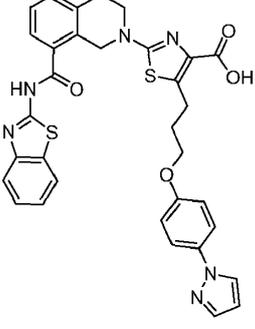
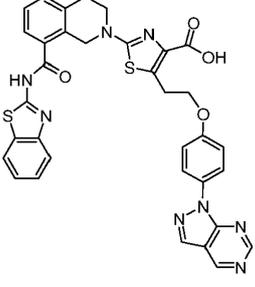
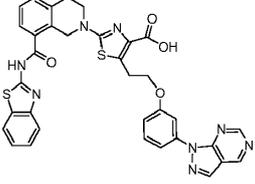
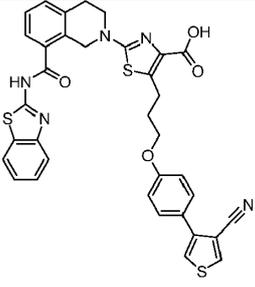
Nº	Estructura	Nombre
12		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(quinolin-8-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico
13		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(quinolin-5-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico
14		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxi-prop-1-iril)tiazol-4-carboxílico
15		ácido 5-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)propil)-2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
16		ácido 5-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
17		ácido 5-(3-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-1-il)propil)-2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
18		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(pirrolidin-1-il)propil)tiazol-4-carboxílico
19		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-morfolinopropil)tiazol-4-carboxílico

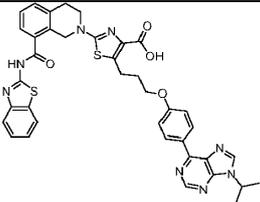
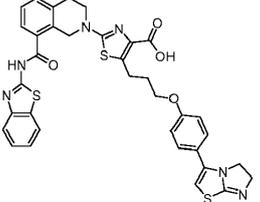
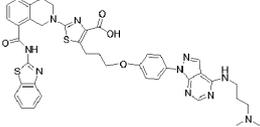
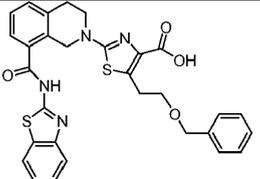
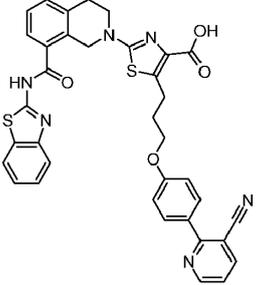
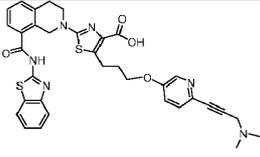
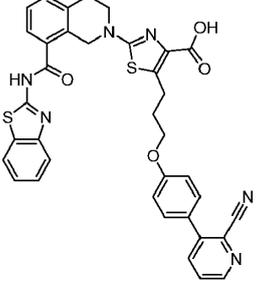
Nº	Estructura	Nombre
20		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(piperidin-1-il)propil)tiazol-4-carboxílico
21		ácido 5-(3-(4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
22		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(2-((1S,4S)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-iloxi)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
23		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(2-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)benzo[d]thiazol-6-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico
24		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(1-fenilciclopentil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
25		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(1-ciano-1,2-dihidrociclobutabencen-4-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico
26		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(1-cianociclobutil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
27		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(1,2,3,5,6,7-hexahidropirido[3,2,1-ij]quinolin-8-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico

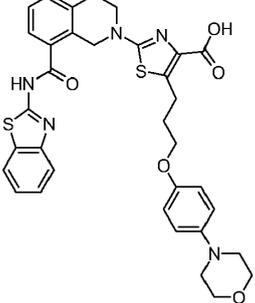
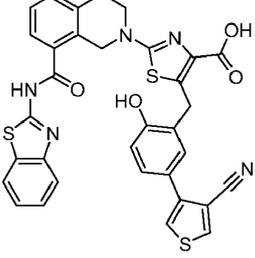
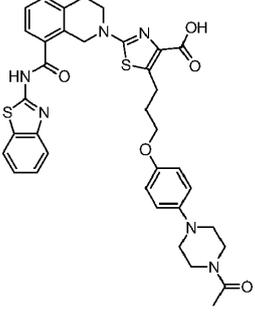
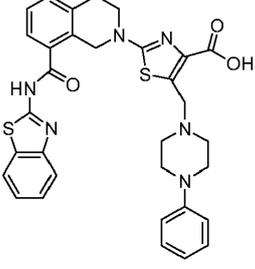
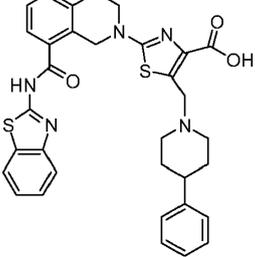
N°	Estructura	Nombre
28		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(2-(((5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)(propil)amino)etil)fenoxi)propil)thiazol-4-carboxílico
29		ácido 5-(3-(4-(4-(benzo[d]thiazol-2-il)piperazin-1-il)-2-metilfenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ilcarbamoiil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)thiazol-4-carboxílico
30		ácido (E)-2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ilcarbamoiil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(3-(2-cianovinil)fenoxi)propil)thiazol-4-carboxílico
31		ácido 5-(3-(4-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ilcarbamoiil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)thiazol-4-carboxílico
32		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ilcarbamoiil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-ciano-3-(4-hidroxfenil)-1H-pirazol-5-ilamino)propil)thiazol-4-carboxílico
33		ácido 5-(3-(3-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ilcarbamoiil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)thiazol-4-carboxílico

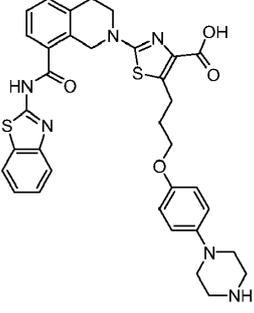
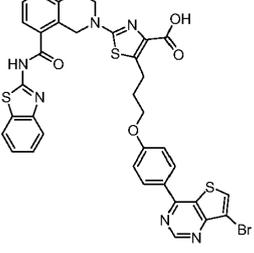
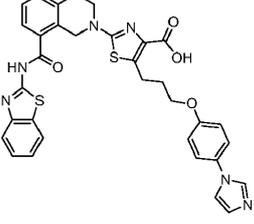
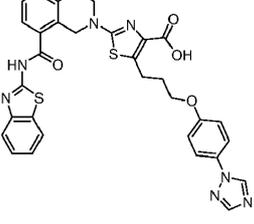
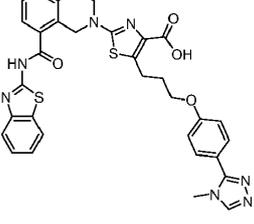
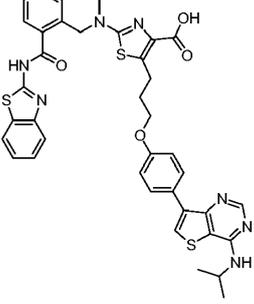
Nº	Estructura	Nombre
34		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(4-(hidroximetil)fenil)tiazol-4-carboxílico
35		ácido 5-(4-((4-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)fenil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
36		ácido 5-(3-(3-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)prop-1-inil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
37		ácido 5-(4-((3-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)fenil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
38		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxipropil)tiazol-4-carboxílico
39		ácido 5-(3-(3-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico

N°	Estructura	Nombre
40		ácido 5-(3-(4-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)prop-1-inil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
41		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(piridin-3-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
42		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(4-fenoxibutil)tiazol-4-carboxílico
43		ácido 5-(4-(4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)butil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
44		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-(isopropilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
45		ácido 5-((4-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico

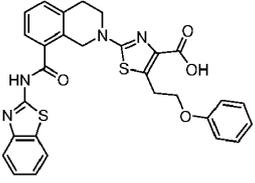
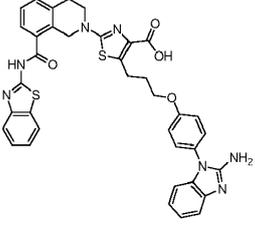
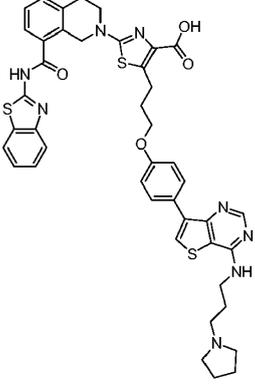
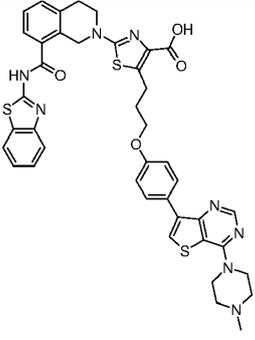
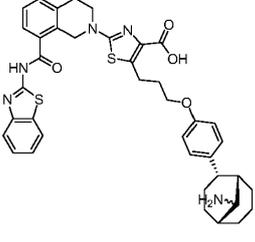
Nº	Estructura	Nombre
46		ácido 5-((3-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)tiazol-4-carboxílico
47		ácido 5-(3-(4-(5-amino-4-cianotiofen-3-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)tiazol-4-carboxílico
48		ácido 5-(3-(4-(1H-pirazol-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)tiazol-4-carboxílico
49		ácido 5-(2-(4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)etil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)tiazol-4-carboxílico
50		ácido 5-(2-(3-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)etil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)tiazol-4-carboxílico
51		ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)-5-(3-(4-(4-cianotiofen-3-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico

N°	Estructura	Nombre
52		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(9-isopropil-9H-purin-6-il)fenoxi)propil)thiazol-4-carboxílico
53		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(5,6-dihidroimidazo[2,1-b]thiazol-3-il)fenoxi)propil)thiazol-4-carboxílico
54		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-(3-(dimetilamino)propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)thiazol-4-carboxílico
55		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(2-(benciloxi)etil)thiazol-4-carboxílico
56		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-cianopiridin-2-il)fenoxi)propil)thiazol-4-carboxílico
57		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(6-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)piridin-3-iloxi)propil)thiazol-4-carboxílico
58		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(2-cianopiridin-3-il)fenoxi)propil)thiazol-4-carboxílico

N°	Estructura	Nombre
59		<p>ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-5-(3-(4-morpholinofenoxi)propil)thiazol-4-carboxílico</p>
60		<p>ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-5-(5-(4-cyanotiofen-3-yl)-2-hidroxibencil)thiazol-4-carboxílico</p>
61		<p>ácido 5-(3-(4-(4-acetilpiperazin-1-yl)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)thiazol-4-carboxílico</p>
62		<p>ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-5-((4-fenilpiperazin-1-yl)metil)thiazol-4-carboxílico</p>
63		<p>ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-5-((4-fenilpiperidin-1-yl)metil)thiazol-4-carboxílico</p>

Nº	Estructura	Nombre
64		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(piperazin-1-il)fenoxi)propil)thiazol-4-carboxílico
65		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(7-bromotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)fenoxi)propil)thiazol-4-carboxílico
66		ácido 5-(3-(4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)thiazol-4-carboxílico
67		ácido 5-(3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)thiazol-4-carboxílico
68		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenoxi)propil)thiazol-4-carboxílico
69		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-(isopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenoxi)propil)thiazol-4-carboxílico

Nº	Estructura	Nombre
70		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(2-(3-nitrofenilsulfonamido)etil)tiazol-4-carboxílico
71		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-((2-fenilazetididin-1-il)metil)tiazol-4-carboxílico
72		ácido 5-(4-(1H-imidazol-1-il)butil)-2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
73		ácido 5-(3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
74		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
75		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico

Nº	Estructura	Nombre
76		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(2-fenoxietil)thiazol-4-carboxílico
77		ácido 5-(3-(4-(2-amino-1H-benzod[imidazol-1-yl]fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)thiazol-4-carboxílico
78		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-(3-(pirrolidin-1-il)propilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenoxi)propil)thiazol-4-carboxílico
79		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenoxi)propil)thiazol-4-carboxílico
80		ácido 5-(3-(4-((1S,2S,SR)-9-aminobiciclo[3.3.1]nonan-2-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)thiazol-4-carboxílico

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

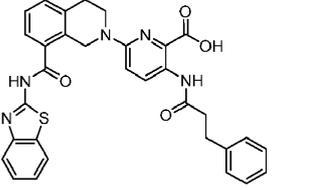
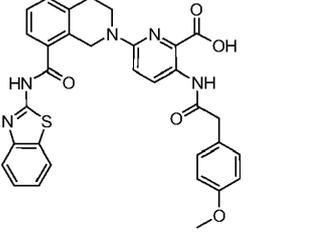
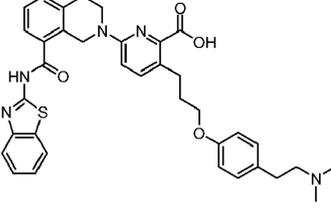
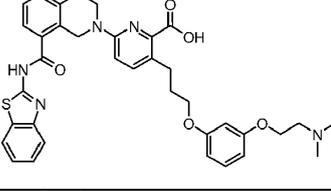
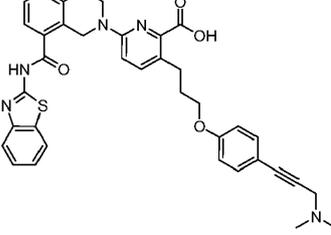
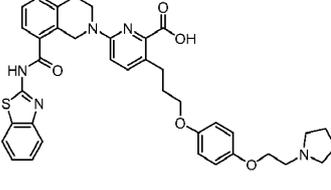
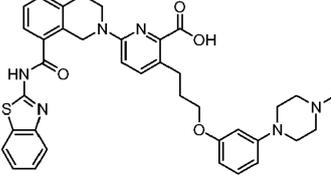
Nº	Estructura	Nombre
87		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
88		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(2-morfolinoetoxi)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
89		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
90		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
91		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-((1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)propil)tiazol-4-carboxílico
92		ácido 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(4-(3-(dimetilamino)propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)picolínico
93		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico

Nº	Estructura	Nombre
94		ácido 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)picolínico
95		ácido 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)fenoxi)propil)picolínico
96		ácido 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(pirimidin-2-il)fenoxi)propil)picolínico
97		ácido 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)picolínico
98		ácido 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(4-metilpiperazine-1-carbonil)fenoxi)propil)picolínico
99		ácido 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-hidroxi)propil)picolínico
100		ácido 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(3-(dimetilamino)propil)-2-fluorofenoxi)propil)picolínico
101		ácido 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)picolínico
124		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)oxazol-4-carboxilico

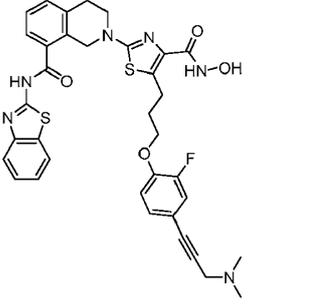
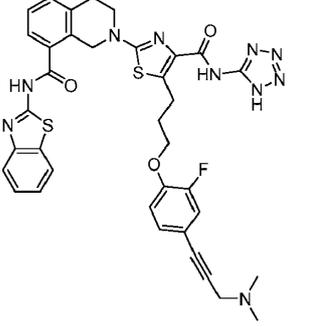
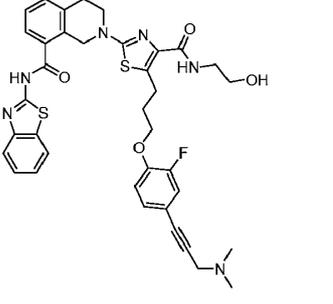
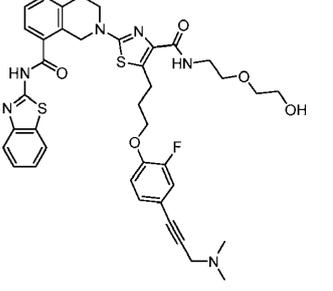
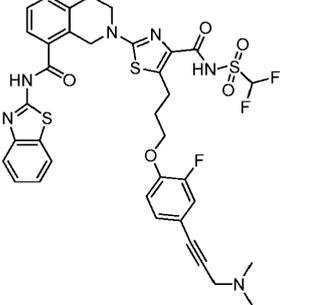
Nº	Estructura	Nombre
120		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolínico
125		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-fenilpicolínico
126		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-o-tolilpicolínico
127		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-fenetilpicolínico
136		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-metoxibenciloxi)picolínico
137		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-fenilpropil)picolínico
138		ácido (E)-6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-fenilprop-1-enil)picolínico
121		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-fenoxipropil)picolínico

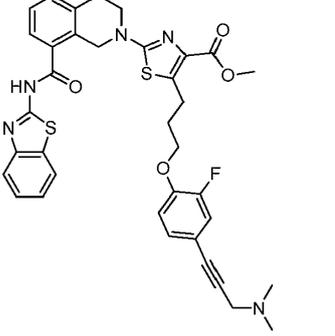
Nº	Estructura	Nombre
131		ácido 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-fenoxibutil)picolínico
132		ácido 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenoxi)propil)picolínico
134		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(2-(benciloxi)etil)tiazol-4-carboxílico
107		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)propil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
119		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(2-cloro-4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
116		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
117		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-3-fluorofenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
103		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)propil)-2-fluorofenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico

Nº	Estructura	Nombre
118		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2,5-difluorofenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
114		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
108		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(2,5-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
115		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(2,5-difluoro-4-(2-morfolinoetilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico
135		ácido (E)-6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-estirilpicolínico
109		ácido 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(2-chloropiridin-4-iloxi)propil)picolínico
128		ácido 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(2-(feniltio)acetamido)picolínico

N°	Estructura	Nombre
129		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-fenilpropanamido)picolínico
130		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(2-(4-metoxifenil)acetamido)picolínico
102		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(2-(dimetilamino)etil)fenoxi)propil)picolínico
113		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenoxi)propil)picolínico
133		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)fenoxi)propil)picolínico
106		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenoxi)propil)picolínico
105		ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)picolínico

Nº	Estructura	Nombre
104		ácido 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenoxi)propil)picolínico
112		ácido 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)pirimidin-2-il)fenoxi)propil)picolínico
110		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-((6-(3-morfolinopropoxi)naftalen-2-il)etinil)tiazol-4-carboxílico
111		ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(2-(6-(3-morfolinopropoxi)naftalen-2-il)etil)tiazol-4-carboxílico
140		ácido 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-ciclohexilpicolínico
141		ácido 5-(3-(4-(aminometil)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico
142		2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)-N-(metilsulfonil)tiazol-4-carboxamida

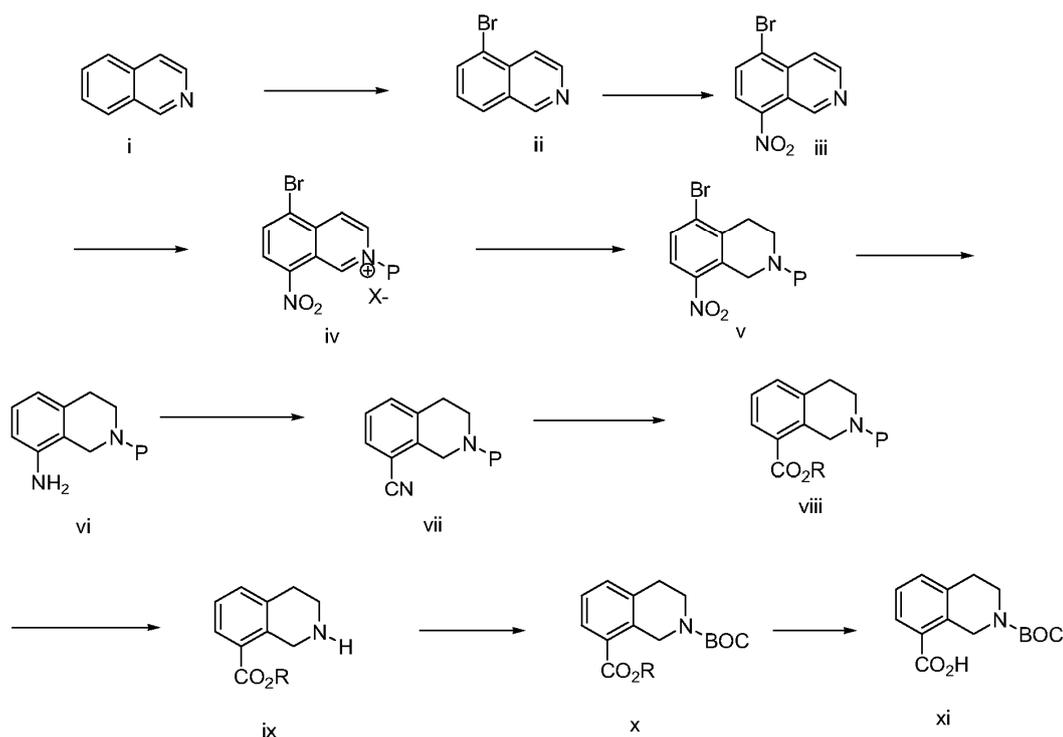
Nº	Estructura	Nombre
143		2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)-N-hidroxitiazol-4-carboxamida
144		2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)-N-(1H-tetrazol-5-il)tiazol-4-carboxamida
145		2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)-N-(2-hidroxietil)tiazol-4-carboxamida
146		2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)-N-(2-(2-hidroxietoxi)etil)tiazol-4-carboxamida
147		2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-N-(difluorometilsulfonil)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)tiazol-4-carboxamida

N°	Estructura	Nombre
148		2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)thiazol-4-carboxilato de metilo

Procedimientos sintéticos generales

Los compuestos de la invención se pueden preparar por métodos sintéticos conocidos en la técnica, algunos de los cuales se describen a continuación con fines ilustrativos. La *N*-Boc-8-hidroxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina tiene el número de registro CAS 878798-87-9 y está disponible en el comercio en ASW MedChem Products Inc, New Brunswick, New Jersey, o se puede preparar por un procedimiento descrito en *Helvetica Chimica Acta*, 68 (1985) 1828-1834, como se muestra a continuación en el esquema 1.

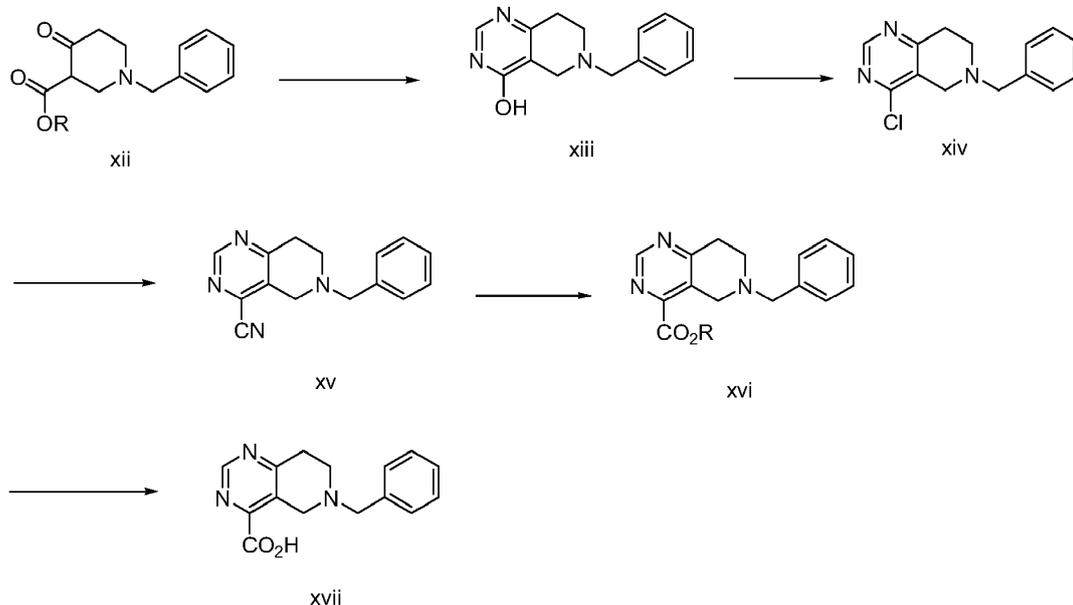
Esquema 1



Como se muestra también en el esquema 1 anterior, los compuestos de fórmula I que tienen un núcleo de tetrahidroisoquinolina se pueden preparar partiendo de bromación de la tetrahidroisoquinolina (I) con, por ejemplo, Br_2 en presencia de un ácido de Lewis, p. ej., AlCl_3 , para producir el compuesto bromuro ii, seguido de nitración para formar la 5-bromo-8-nitroisoquinolina (iii). La sustitución en el átomo de nitrógeno del anillo de isoquinolina con un grupo protector (P), tal como por ejemplo, un grupo bencilo, tosililo, trimetilsililetóximetilo (SEM) o 2-trimetilsililetilsulfonilo (SES), seguido de reducción del anillo de piridinio resultante usando un reactivo hidruro, tal como por ejemplo, NaBH_3CN , puede proporcionar el compuesto de tetrahidroisoquinolina v. La desbromación y reducción del grupo nitro en v se pueden llevar a cabo usando condiciones de hidrogenación suaves, p. ej., H_2 , Pd/C, para proporcionar el compuesto amino vi. El tratamiento de vi en condiciones de Sandmeyer, p. ej., HNO_2 , CuCN, puede proporcionar el nitrilo vii, que tras hidrólisis ácida (HCl ac.) en un disolvente alcohólico (R-OH, p. ej., metanol, etanol) puede proporcionar el éster viii. Las condiciones usadas para separar el grupo protector (P) en el compuesto viii, dependerán de la naturaleza del grupo protector. Por ejemplo, se pueden usar condiciones de hidrogenación (p. ej., H_2 , PtO_2) para separar un grupo protector bencilo; se pueden usar condiciones de reducción con metal (Na, naftaleno) para separar un grupo tosililo; y se pueden usar condiciones de desililación (p. ej., CsF) para separar el grupo SES o SEM, para proporcionar la amina secundaria ix. La protección de nuevo de ix con anhídrido de Boc seguido de hidrólisis del grupo éster ($-\text{CO}_2\text{R}$) en condiciones básicas (p. ej., LiOH) pueden proporcionar el núcleo de tetrahidroisoquinolina ácido x.

Los compuestos de fórmula I que tienen un núcleo de tetrahidropiridinopirimidina se pueden preparar como se muestra a continuación en el esquema 2.

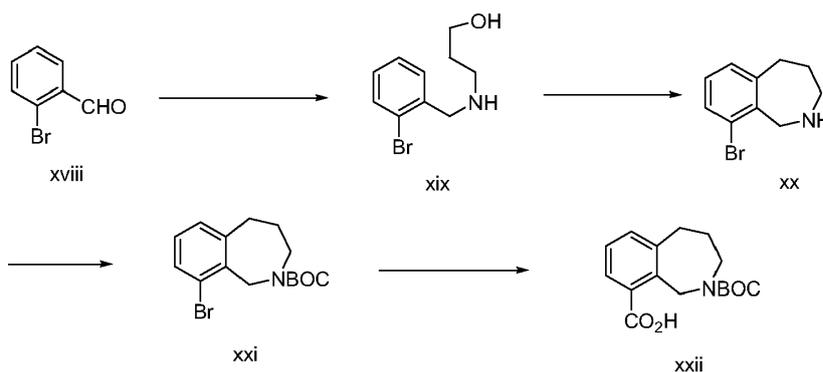
Esquema 2



- 5 En el esquema 2, el beta-cetoéster xii se condensa con acetato de formamidina para proporcionar la hidroxipirimidina xiii. La conversión del grupo hidroxilo en xiii en un grupo cloro se puede llevar a cabo usando POCl₃ para proporcionar el cloruro xiv. El cloruro xiv se puede convertir además en el correspondiente nitrilo xv por reacción con Zn(CN)₂ en presencia de un catalizador de Pd(0) (p. ej., Pd(PPh₃)₄). La hidrólisis del producto nitrilo xv se puede llevar a cabo en condiciones ácidas (p. ej., HCl/MeOH) para proporcionar el éster xvi, que se puede hidrolizar en condiciones básicas (p. ej., NaOH, MeOH) para proporcionar el ácido xvii.
- 10

Los compuestos de fórmula I que tienen un núcleo de benzazepina se pueden preparar usando un procedimiento modificado como se describe en el siguiente esquema 3 (véase, *Tetrahedron Letters*, (1980), 1393; *J Chem Soc Perkin Trans I*, (1973), 782).

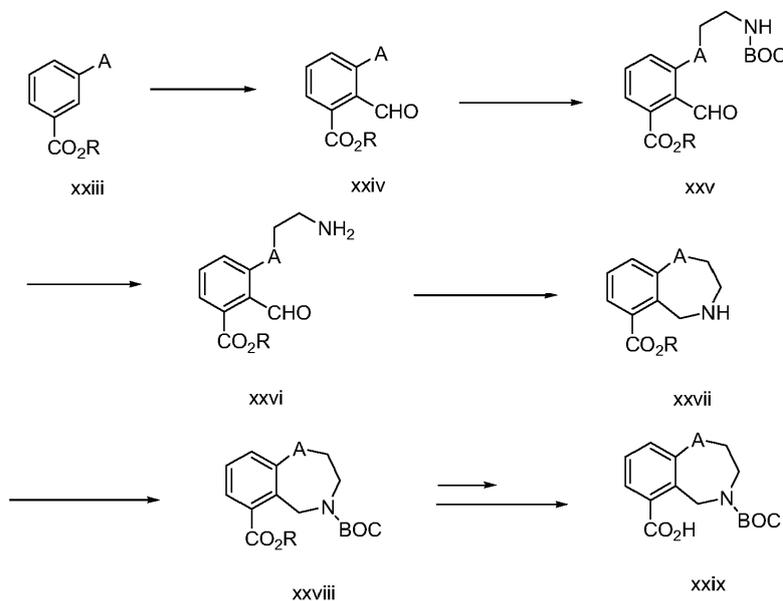
Esquema 3



- 15 El bromobenzaldehído xviii se puede tratar con 3-hidroxi-propilamina en condiciones de aminación reductora para proporcionar la amina xix, que se puede ciclar en condiciones de alquilación de Friedel-Crafts (p. ej., AlCl₃) para proporcionar la benzazepina xx. La protección del átomo de nitrógeno de la amina secundaria en xx con anhídrido de BOC puede proporcionar xxi. El tratamiento del bromuro xxi en condiciones de intercambio de litio-halógeno e inactivación del ion litio de xxi con CO₂ puede proporcionar el producto de benzazepina xxii deseado.
- 20

Los compuestos de fórmula I que tienen un núcleo de benzooxazepina, benzodiazepina o benzotiazepina, se pueden preparar como se describe en el siguiente esquema 4.

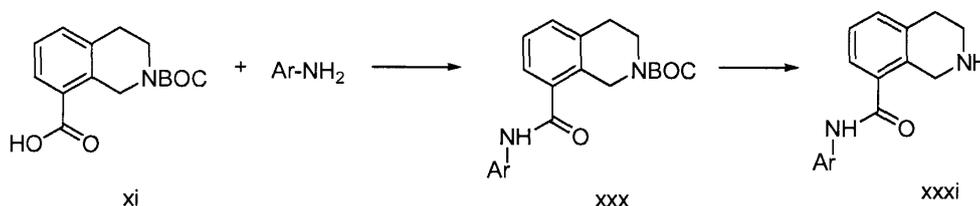
Esquema 4



- 5 En el esquema 4, el éster xxiii, en el que el grupo R es metilo o etilo, se puede formular por tratamiento con hexamina y ácido polifosfórico para proporcionar el aldehído xxiv. En el esquema 4, el símbolo "A" representa un grupo nucleófilo, p. ej., NH_2 , SH , OH , NRH (en donde R es alquilo, acilo, etc). La alquilación de xxiv usando 2-cloroetilcarbamato de terc-butilo proporcionará xxv. El compuesto xxv se puede tratar con HCl en metanol para dar como resultado la separación del grupo Boc de xxvi. La ciclación intramolecular de xxvi en presencia de un agente de reducción (p. ej., NaBH_4) puede proporcionar el compuesto xxvii, que además se vuelve a proteger con un anhídrido de Boc para proporcionar el compuesto N-Boc xxviii. La hidrólisis del grupo éster puede proporcionar el compuesto ácido xxix.

- 15 Como se muestra en el esquema 5, el núcleo de tetrahidroisoquinolina xi se puede además acoplar con una arilamina (Ar-NH_2) adecuada usando una serie de condiciones de acoplamiento de aminoácidos convencionales, tales como por ejemplo, hexafluorofosfato de 1-O-Benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio y dietilisopropilamina, en DMF para proporcionar la amida xxx. El átomo de nitrógeno de la isoquinolina se puede desproteger en condiciones ácidas (p. ej., HCl 4 N en metanol) para proporcionar la amina secundaria libre xxxi.

Esquema 5



- 20 La transformación sintética adicional que se puede usar para convertir el compuesto xxxi (y compuestos relacionados tales como, por ejemplo, xvii, xxii y xxix) en compuestos de fórmula I se describe en detalle a lo largo de la sección de ejemplos.

III. Composiciones

- 25 Además de uno o más de los compuestos proporcionados antes (o estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), las composiciones para modular la actividad de la familia de proteínas Bcl-2 en seres humanos y animales, típicamente contendrán un vehículo o diluyente. 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.

El término "composición", como se usa en la presente memoria, se pretende que abarque un producto que

comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente tiene que sea compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para su receptor.

- 5 Con el fin de usar un compuesto de esta invención para el tratamiento terapéutico (incluyendo tratamiento profiláctico) de un paciente, normalmente se formula de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional como 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 para los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como hidratos de carbono, ceras, polímeros solubles y/o hinchables en agua, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá del medio y propósito para el que se aplica un compuesto de la presente invención. Los disolventes en general se seleccionan basándose en los disolventes reconocidos por los expertos en la técnica como seguros (GRAS) para administrar a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolvente acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (p. ej., PEG 400, PEG 300, etc.) y mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes de sabor y otros aditivos que se sabe que proporcionan una presentación elegante al fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición del mismo) o ayuda en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos de disolución y mezcla convencionales. Por ejemplo, la sustancia fármaco a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (p. ej., complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de complejación conocido) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos antes. Un compuesto de la presente invención típicamente se formula en formas farmacéuticas para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y permitir que el paciente cumpla el régimen prescrito.

La composición farmacéutica (o formulación) para la aplicación se puede envasar en una variedad de formas dependiendo del método usado para administrar el fármaco. En general, un artículo para distribución incluye un envase que tiene depositado en el mismo la formulación farmacéutica en una forma adecuada. Los envases adecuados son bien conocidos para los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como botellas (de plástico y vidrio), sobres, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos, y similares. El envase también puede incluir un ensamblado de cierre inviolable para prevenir el acceso al contenido del envase. Además, el envase tiene depositado en el mismo una etiqueta que describe el contenido del envase. La etiqueta también puede incluir advertencias adecuadas.

Las composiciones farmacéuticas de un compuesto de la presente invención se pueden preparar por diferentes rutas y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de la invención (p. ej., un compuesto de fórmula I) que tiene el grado de pureza deseado se puede mezclar opcionalmente con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables (véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA), en forma de una formulación liofilizada, polvo molido o una solución acuosa. Las composiciones se pueden preparar por mezclamiento a temperatura ambiente al pH adecuado, y con el grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones usadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y la concentración del compuesto, pero puede estar en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. La formulación en un tampón de acetato a pH 5 es una realización adecuada.

Un compuesto de esta invención (p. ej., compuesto de fórmula I) para usar en la presente memoria preferiblemente es estéril. En particular, las composiciones o formulaciones para usar para la administración in vivo deben ser estériles. Dicha esterilización se lleva a cabo fácilmente por filtración a través de membranas de filtración estériles.

50 Un compuesto de la invención se puede almacenar normalmente como una composición sólida, una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

Una composición farmacéutica de la invención se formulará, dosificará y administrará en una forma, es decir, cantidades, concentraciones, posología, curso, vehículos y vía de administración, de acuerdo con la buena práctica médica. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno particular que se va a tratar, el mamífero particular que se va a tratar, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de suministro del agente, el método de administración, la posología de la administración y otros factores conocidos por los profesionales de la medicina. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto que se va a administrar viene dada por dichas consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para prevenir, mejorar o tratar enfermedades que se caracterizan por la expresión o exceso de expresión de proteínas Bcl-X_L. Dicha cantidad preferiblemente es inferior a la cantidad que es tóxica para el hospedante.

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

- 5 Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables no son tóxicos para el receptor en las dosis y concentraciones usadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes incluyendo ácido ascórbico, y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol; alcohol butílico o bencílico; alquilparabenos tales como metil o propilparaben; catecol; resorcinol; ciclohexano; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 restos); proteínas tales como albúmina, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilporrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros hidratos de carbono incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones que forman sales tales como sodio; complejos de metal (p. ej., complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Un ingrediente farmacéuticamente activo de la invención (p. ej., compuesto de fórmula I) también se puede atrapar en microcápsulas preparadas, por ejemplo, por técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente; en sistemas de suministro de fármacos coloidales, por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas; o en macroemulsiones. Dichas técnicas se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

- Se pueden preparar composiciones de liberación sostenida de un compuesto de la invención (p. ej., 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, cuyas matrices están en forma de artículos conformados, p. ej., 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. nº 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato de gamma-etilo, acetato de etileno-vinilo no degradable, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y poli(ácido D-(-)-3-hidroxibutírico).

- Las composiciones farmacéuticas incluyen las que son adecuadas para las vías de administración detalladas en la presente memoria. Las composiciones se pueden presentar de forma conveniente en forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las técnicas y formulaciones en general se encuentran en Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan por asociación íntima y uniforme del ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, conformando el producto.

- 40 Las composiciones farmacéuticas de un compuesto de la invención (p. ej., compuesto de fórmula I) adecuadas para la administración oral se pueden preparar como unidades discretas tales como píldoras, cápsulas, sobres o comprimidos que contiene cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la invención.

- Los comprimidos por presión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma fluida tal como polvos o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden hacer por moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente se pueden recubrir o ranurar y opcionalmente se formulan para proporcionar la liberación lenta o controlada del ingrediente activo de los mismos.

- Se pueden preparar comprimidos, pastillas para chupar, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, p. ej., cápsulas de gelatina, jarabes o elixires, para uso oral. Las formulaciones de un compuesto de la invención (p. ej., compuesto de fórmula I) dirigidas al uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes edulcorantes, agentes de sabor, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación sabrosa.
- 55 Los comprimidos que contienen el principio activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, que son adecuados para la fabricación de comprimidos, son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, fosfato de calcio o sodio; agentes de granulación y disgregación, tales como almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o estar recubiertos por técnicas conocidas que incluyen microencapsulación para retrasar la disgregación y adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una

acción sostenida a lo largo de un periodo más prolongado. Por ejemplo, se puede usar un material para retrasar el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

5 Para el tratamiento del ojo u otros tejidos externos, p. ej., boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica que contiene el o los principios activos en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20% en p/p. Cuando se formula en una pomada, el principio activo se puede usar con una base de pomada parafínica o miscible con agua. Alternativamente, los principios activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua.

10 Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano-1,3-diol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir convenientemente un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

15 La fase aceitosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida de ingredientes conocidos de una forma conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, comprende de forma conveniente una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como un estabilizante. También se prefiere que incluya tanto un aceite como una grasa. Juntos, el o los emulsionantes con o sin estabilizante(s) componen la llamada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa componen la llamada base de pomada emulsionante que forma la fase aceitosa dispersa de las formulaciones en crema. Los emulsionantes y los estabilizantes de emulsión adecuados para usar en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato sódico.

25 Las suspensiones acuosas de un compuesto de la invención (p. ej., compuesto de fórmula I) contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes de dispersión o humectantes tales como un fosfátido natural (p. ej., lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (p. ej., estearato de polioxietileno), un producto de condensación del óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (p. ej., heptadecaetilenoxietanol), un producto de condensación del óxido de etileno con un éter parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (p. ej., monooleato de sorbitán polioxietilénico). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes de sabor y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

35 Una composición farmacéutica de un compuesto de la invención (p. ej., 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 de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado antes. La composición inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparado como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se pueden usar de forma convencional aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede usar cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar igualmente ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de los productos inyectables.

45 La cantidad del principio activo que se puede combinar con el material vehículo para producir una sola forma farmacéutica dependerá del hospedante tratado y el modo de administración particular. Por ejemplo, una composición de liberación en el tiempo dirigida a la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo mezclado con una cantidad adecuada y conveniente de material vehículo que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa dirigida a la infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a aproximadamente 500 µg de principio 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/h.

55 Las composiciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles para inyección que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las composiciones adecuadas para la administración tópica en el ojo incluyen también gotas oculares en donde el principio activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, en especial un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo está presente preferiblemente en dichas formulaciones en una concentración de

aproximadamente 0,5 a 20% en p/p, por ejemplo de aproximadamente 0,5 a 10% en p/p, por ejemplo aproximadamente 1,5% en p/p.

5 Las composiciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el principio activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica; y lavados bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

Las composiciones para la administración rectal se pueden presentar como supositorios con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

10 Las composiciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partículas en el intervalo, por ejemplo, de 0,1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partículas en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros en incrementos de micrómetros tales como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administra mediante una inhalación rápida a través del conducto nasal o por inhalación a través de la boca para así llegar a los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas o aceitosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol o en polvo seco se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y se pueden suministrar con otros agentes terapéuticos tales como los compuestos usados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de trastornos como se describe más adelante.

Las composiciones para la administración vaginal se pueden presentar en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverizadores que contienen además del principio activo vehículos tales como los que se sabe que son adecuados en la técnica.

20 Las composiciones farmacéuticas se pueden envasar en envases de una dosis o de múltiples dosis, por ejemplos ampollas o viales sellados, y se pueden almacenar en condiciones liofilizadas que requieren solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección inmediatamente antes de usar. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria, como se ha citado en lo que antecede, o una fracción adecuada de la misma, del principio activo.

30 La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un principio activo (p. ej., compuesto de fórmula I) como se ha definido antes, junto con un vehículo veterinario para el mismo. Los vehículos veterinarios son materiales útiles con el fin 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 principio activo. Las composiciones veterinarias se pueden administrar por vía parenteral, oral o por cualquier otra vía deseada.

IV. Uso en los métodos

35 Los compuestos de la invención (p. ej., compuestos de fórmula I) (o estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) se unen e inhiben la actividad de proteínas de la familia Bcl-2 antiapoptóticas, y en algunos aspectos, específicamente de proteínas Bcl-x_L antiapoptóticas; y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos incluyendo, pero no limitado a aquellas enfermedades caracterizadas por la expresión o exceso de expresión de miembros de la familia de proteínas Bcl-2, y en algunas realizaciones aquellas enfermedades caracterizadas por la expresión o exceso de expresión de proteínas Bcl-x_L. Por consiguiente, un determinado aspecto de esta invención incluye los compuestos de la invención para usar en el método de tratamiento de enfermedades o afecciones en un paciente, que puedan estar caracterizadas por la expresión o exceso de expresión de miembros de la familia de proteínas Bcl-2. Dentro de este aspecto, en algunas realizaciones, la enfermedad o afección es el cáncer. Los compuestos de la invención se pueden unir selectivamente a un subgrupo de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, por ejemplo, Bcl-x_L frente a proteínas Bcl-2, Bcl-w o Mcl-1. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención presentan una selectividad de al menos 2 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces, 100 veces, 1000 veces, 10000 veces, 20000 veces, o 30000 veces para la unión a una proteína Bcl-x_L frente a una proteína Bcl-2. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención presentan una selectividad de al menos 2 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces, 100 veces, 1000 veces, 10000 veces, 20000 veces, o 30000 veces para la unión a una proteína Bcl-x_L frente a una proteína Mcl-1. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención presentan una selectividad de al menos 2 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces, 100 veces, 1000 veces, 10000 veces, 20000 veces, o 30000 veces para la unión a una proteína Bcl-x_L frente 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, p. ej., compuesto de fórmula I (o estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo). En otra realización, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para usar en métodos para tratar enfermedades y afecciones en un paciente que se caracterizan por la expresión o exceso de expresión de una proteína Bcl-x_L antiapoptótica, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica del mismo. En un aspecto, dichas composiciones para tratar enfermedades y afecciones durante las cuales es expresada o expresada en

exceso una proteína Bcl-x_L antiapoptótica comprenden un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada para la afección que se va a tratar. Las vías adecuadas incluyen la vía oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, 5 intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Para el tratamiento inmunosupresor local, los compuestos se pueden administrar por administración intralesional, incluyendo por perfusión o de otra forma poniendo en contacto el injerto con el inhibidor antes del trasplante. Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, con la afección del receptor. Cuando el compuesto se administra por vía oral, se puede formular como una píldora, 10 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 farmacéutica unitaria inyectable, como se detalla más adelante.

Una dosis para tratar pacientes humanos puede estar en el intervalo de aproximadamente 10 mg a 15 aproximadamente 1000 mg de un compuesto de fórmula I. Una dosis típica puede ser de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto. Una dosis se puede administrar una vez al día, dos veces al día, o con más frecuencia, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, incluyendo la absorción, distribución, metabolismo y excreción del compuesto particular. Además, pueden influir factores de toxicidad en el régimen de dosificación y administración. Cuando se administra por vía oral, la píldora, cápsula o comprimido se pueden ingerir diariamente o con menos frecuencia durante un periodo de tiempo especificado. El régimen se puede 20 repetir durante una serie de 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 usar en el tratamiento de enfermedades o afecciones de crecimiento celular anormal y/o apoptosis desregulada, tal como 25 cáncer, mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de hueso, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, 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 30 paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer de pene, cáncer testicular, cáncer hepatocelular (hepático y el conducto biliar), tumor del sistema nervioso central primario o secundario, tumor cerebral primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, tumores malignos linfoides de linfocitos T o linfocitos B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células 35 no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de riñón y 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 tronco encefálico, adenoma pituitario, cáncer corticosuprarrenal, cáncer de vejiga biliar, cáncer de bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para usar en un procedimiento de 40 tratamiento de mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de hueso, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, 45 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 de pene, cáncer testicular, cáncer hepatocelular (hepático y el conducto biliar), tumor del sistema nervioso central 50 primario o secundario, tumor cerebral primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, tumores malignos linfoides de linfocitos T o linfocitos B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de riñón y uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma no de Hodgkin, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma 55 pituitario, cáncer corticosuprarrenal, cáncer de vejiga biliar, cáncer de bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores en un paciente.

En otra realización más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para usar en métodos para 60 tratar una enfermedad autoinmunitaria en un mamífero. La implicación de proteínas Bcl-2 en enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias se describe en Puck, J.M. et al. (2003), *Current Allergy and Asthma Reports*, 3, 378-384; Shimazaki, K. et al. (2000), *British Journal of Haematology*, 110(3), 584-90; Rengan, R. et al. (2000), *Blood*, 95(4), 1283-92; y Holzelova, E. et al. (2004), *New England Journal of Medicine*, 351(14), 1409-1418.

Los trastornos autoinmunitarios incluyen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome linfoproliferativo autoinmune, 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 (incluyendo osteoartritis, artritis crónica juvenil, artritis séptica, artritis de Lyme, artritis psoriásica y artritis reactiva), enfermedad ampollosa autoinmunitaria, abetalipoproteinemia, enfermedades relacionadas con inmunodeficiencia adquirida, enfermedad inmunitaria aguda asociada con trasplante de órganos, acrocianosis adquirida, procesos parasitarios o infecciosos agudos o crónicos, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda, fiebre reumática aguda, mielitis transversa aguda, adenocarcinomas, latidos ectópicos auriculares, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (agudo), complejo de demencia del 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 aloinjerto, deficiencia de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, angina de pecho, enfermedad pulmonar asociada con espondilitis anquilosante, degeneración de las células del cuerno anterior, citotoxicidad mediada por anticuerpos, síndrome antifosfolípidos, reacciones de hipersensibilidad anti-receptor, aneurismas aórticos y periféricos, disección aórtica, hipertensión arterial, arteriosclerosis, fistula arteriovenosa, artropatía, astenia, asma, ataxia, alergia atópica, fibrilación auricular (sostenida o paroxística), aleteo auricular, bloqueo auriculoventricular, hipotiroidismo autoinmune atrófico, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, hepatitis autoinmune de tipo 1 (hepatitis autoinmune clásica o lupoides), hipoglucemia autoinmune mediada, neutropenia autoinmune, trombocitopenia autoinmune, enfermedad tiroidea autoinmune, linfoma de células B, rechazo de injerto de hueso, rechazo de trasplante de médula ósea (BMT), bronquiolitis obliterante, bloqueo de rama, quemaduras, caquexia, arritmias cardíacas, síndrome de aturdimiento cardíaco, tumores cardíacos, cardiomiopatía, respuesta inflamatoria por derivación cardiopulmonar, rechazo de trasplante de cartilago, degeneraciones corticales cerebelares, trastornos del cerebelo, taquicardia auricular caótica o multifocal, trastornos asociados con quimioterapia, clamidia, colestasis, alcoholismo crónico, hepatitis activa crónica, síndrome de fatiga crónica, enfermedad inmunitaria crónica asociada con trasplante de órganos, neumonía eosinófila crónica, patologías inflamatorias crónicas, candidiasis mucocutánea crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), intoxicación crónica por salicilatos, inmunodeficiencia colorrectal variada común (hipogammaglobulinemia común variable), conjuntivitis, enfermedades del tejido conectivo asociado a enfermedad pulmonar intersticial, dermatitis de contacto, anemia hemolítica positiva de Coombs, corazón pulmonar, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hepatitis autoinmune criptogénica, alveolitis fibrosante criptogénica, septicemia con cultivos negativos, fibrosis quística, trastornos asociados con terapia de citoquinas, enfermedad de Crohn, demencia pugilística, enfermedades desmielinizantes, fiebre hemorrágica del dengue, dermatitis, dermatitis esclerodermia, afecciones dermatológicas, enfermedad pulmonar asociada con dermatomiositis/polimiositis, diabetes, enfermedad arteriosclerótica diabética, diabetes mellitus, enfermedad difusa de 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 con bloqueo de dopamina del SNC, receptores, sensibilidad a los fármacos, eczema, encefalomielitis, endocarditis, endocrinopatía, sinovitis enteropática, epiglotitis, infección por el virus Epstein-Barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y cerebelosos, linfocitosis hematofagocítica familiar, rechazo de implante de timo fetal, ataxia de Friedreich, trastornos arteriales periféricos funcionales, infertilidad femenina, fibrosis, enfermedad pulmonar fibrótica, septicemia por hongos, gangrena gaseosa, úlcera gástrica, arteritis de células gigantes, nefritis glomerular, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, hipotiroidismo autoinmune bocio (enfermedad de Hashimoto), artritis gotosa, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, enfermedad de injerto contra huésped, sepsis por bacterias Gram negativas, septicemia por bacterias Gram positivas, granulomas por microorganismos intracelulares, infección por estreptococos del grupo B (GBS), enfermedad de Grave, enfermedad pulmonar asociada con hemosiderosis, leucemia de células pilosas, leucemia de células pilosas, enfermedad Hallerorden-Spatz, tiroiditis de Hashimoto, fiebre del heno, rechazo de trasplante de corazón, hemocromatosis, neoplasias malignas hematopoyéticas (leucemia y linfoma), anemia hemolítica, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica, hemorragia, púrpura de Henoch-Schonlein, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, infección por el VIH/neuropatía por VIH, enfermedad de Hodgkin, hipoparatiroidismo, corea de Huntington, trastornos del movimiento hipercinéticos, reacciones de hipersensibilidad, neumonitis por hipersensibilidad, hipertiroidismo, trastornos del movimiento hipocinéticos, evaluación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, enfermedad de Addison idiopática, leucopenia idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, trombocitopénica idiopática, enfermedad hepática idiosincrásica, atrofia muscular espinal infantil, enfermedades infecciosas, inflamación de la aorta, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes mellitus dependiente de insulina, neumonitis intersticial, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, lesión por isquemia-reperusión, apoplejía isquémica, anemia perniciosa juvenil, artritis reumatoide juvenil, atrofia muscular espinal juvenil, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Kawasaki, rechazo del trasplante de riñón, legionella, leishmaniasis, lepra, lesiones del sistema corticoespinal, enfermedad IgA lineal, lipedema, rechazo de trasplante de hígado, enfermedad de Lyme, limfedema, enfermedad pulmonar de infiltración linfocítica, malaria, infertilidad masculina idiopática o NOS, histiocitosis maligna, melanoma maligno, meningitis, meningococcemia, vasculitis microscópica de los riñones, migraña, trastorno multisistémico mitocondrial, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad pulmonar asociada con enfermedad mixta de tejido conectivo, gammapatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneraciones de sistemas múltiples (Mencel Dejerine -Thomas Shi-Drager y Machado-Joseph), encefalitis miálgica/enfermedad de Royal Free, miastenia gravis, vasculitis microscópica de los riñones, Mycobacterium avium intracellulare, Mycobacterium tuberculosis, síndrome mielodisplásico, infarto de miocardio, trastornos isquémicos del miocardio,

carcinoma nasofaríngeo, enfermedad pulmonar crónica neonatal, nefritis, nefrosis, síndrome nefrótico, enfermedades neurodegenerativas, atroñas musculares neurogénicas, fiebre neutropénica, esteatohepatitis no alcohólica, oclusión de la aorta abdominal y sus ramas, trastornos arteriales oclusivos, rechazo del trasplante de órganos, 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 (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal, y síndrome de cambios en la piel), síndrome post-perfusión, síndrome de post-bomba, síndrome postcardiotomía MI, enfermedad pulmonar intersticial postinfecciosa, 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 conectivo, manifestación pulmonar de poliarteritis nodosa, enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria, fibrosis de radiación, terapia de radiación, enfermedad y fenómeno de Raynaud, enfermedad de Refsum, taquicardia de QRS estrecho regular, enfermedad de Reiter, enfermedad renal NOS, hipertensión renovascular, lesión por reperfusión, cardiomiopatía restrictiva, artritis reumatoide asociada a la enfermedad pulmonar intersticial, espondilitis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, esclerodermia, corea senil, demencia senil de tipo de cuerpo de Lewy, síndrome de septicemia, choque séptico, artropatías seronegativas, choque, anemia de células falciformes, enfermedad pulmonar asociada a la enfermedad de Sjögren, síndrome de Sjogren, rechazo de aloinjerto de piel, síndrome de cambio de piel, rechazo de trasplante de intestino delgado, autoinmunidad 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, oftalmía 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 con lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada con esclerosis sistémica, ALL de células T o FAB, enfermedad de Takayasu/arteritis, telangiectasia, enfermedades mediadas de tipo Th2 y de tipo Th1, tromboangitis obliterante, trombocitopenia, tiroiditis, toxicidad, síndrome de choque tóxico, trasplantes, traumatismo/hemorragia, hepatitis autoinmune de tipo 2 (hepatitis anticuerpo anti-LKM), resistencia a la insulina tipo de B con acantosis nigricans, reacciones de hipersensibilidad de tipo III, hipersensibilidad de tipo IV, artropatía con colitis ulcerosa, colitis ulcerosa, angina inestable, uremia, urosepsis, urticaria, uveítis, enfermedades cardíacas valvulares, venas varicosas, vasculitis, enfermedad pulmonar difusa con vasculitis, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, enfermedad hepática aguda vítiligo, infecciones víricas y fúngicas, encefalitis vitales/meningitis aséptica, síndrome hemagofagocítico asociado a infección vírica, granulomatosis de Wegener, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xenoinjertos de cualquier órgano o tejido, artropatía asociada con salmonella y yersinia, y similares.

En una realización, un compuesto de la invención (p. ej., compuestos de fórmula I) o estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es para usar como un agente anticancerígeno o como un agente adyuvante para el tratamiento del cáncer en una terapia de combinación. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente si un compuesto candidato trata o no una afección cancerosa de cualquier tipo de célula particular, solo o en combinación. En algunos aspectos de esta realización, los compuestos de la invención son para usar conjuntamente con otras terapias, incluyendo cirugía convencional, radioterapia y quimioterapia, para el tratamiento del cáncer.

Dichas terapias pueden incluir una o más de las siguientes categorías de agentes anticancerígenos: agentes alquilantes, inhibidores de angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, inhibidores de la aurora quinasa, promotores de apoptosis (por ejemplo, inhibidores de Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), activadores de la ruta de receptores de muerte, inhibidores de quinasa Bcr-Abl, anticuerpos BiTE (Engager biespecíficos de linfocitos T), modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de quinasa dependiente de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de ciclooxigenasa-2, proteínas de unión a dominios variables duales (DVD), inhibidores del receptor homólogo de oncogenes víricos leucémicos (ErbB2), inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, inmunológicos, antibióticos intercalantes de proteínas inhibidoras de apoptosis (IAP), inhibidores de quinasa, inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos, inhibidores de quinasas reguladas por señales extracelulares activadas por mitógenos de microARN, proteínas de unión multivalente, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de poli-ADP (difosfato de adenosina)ribosa polimerasa (PARP), productos quimioterapéuticos de platino, inhibidores de quinasa tipo polo (Plk), inhibidores de proteosoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de receptores de tirosina quinasa, alcaloides vegetales retinoides/deltoides, ácidos nucleicos inhibidores pequeños (ARNip), inhibidores de topoisomerasa, combinaciones de los mismos y similares.

Los anticuerpos BiTE son anticuerpos biespecíficos que dirigen los linfocitos T para atacar a las células cancerosas uniendo simultáneamente las dos células. Después el linfocito T ataca la célula de cáncer diana. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y similares. Sin estar

limitados por la teoría, uno de los mecanismos por los que los linfocitos T producen apoptosis de las células de cáncer diana es por exocitosis de componentes de los gránulos citolíticos, que incluyen perforina y granzima B. En relación con esto, se ha mostrado que Bcl-2 atenúa la inducción de la apoptosis tanto por la perforina como por la granzima B. Estos datos sugieren que la inhibición de Bcl-2 podría potenciar los efectos citotóxicos producidos por los linfocitos B cuando se dirigen a las células de cáncer (V.R. Sutton, D.L. Vaux y J.A. Trapani (1997) *J. of Immunology*. 158 (12): 5783).

Los ARNip son moléculas que tienen bases de ARN endógenas o nucleótidos químicamente modificados. Estas modificaciones no anulan la actividad celular, sino que imparten mayor estabilidad y/o mayor potencia celular. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen grupos fosforotioato, 2'-desoxinucleótido, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietilo-ribonucleótidos, combinaciones de los mismos y similares. Los ARNip pueden tener diferentes longitudes (p. ej., 10-200 pb) y estructuras (p. ej., horquillas, cadenas sencillas/dobles, protuberancias, muescas/huecos, apareamientos erróneos) y son procesados en las células para producir el silenciamiento de genes activos. Un ARNip bicatenario (ARNbc) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada cadena (extremos romos) o extremos asimétricos (salientes). El extremo saliente de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la cadena codificante y/o la cadena de sentido contrario, así como puede estar presente en los extremos 5' y/o 3' de una cadena dada. Por ejemplo, se ha mostrado que los ARNip que se dirigen a Mcl-1 para potenciar 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)benzenosulfonamida) o ABT-737 (es decir, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida) en múltiples líneas celulares tumorales (Tse et. al (2008) *Cancer Research*. 68(9): 3421 y referencias citadas en el mismo).

Las proteínas de unión multivalente son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Las proteínas de unión multivalente se diseñan para tener 3 o más sitios de unión a antígeno y en general son anticuerpos que no se encuentran de forma natural. La expresión "proteína de unión multispecifica" significa una proteína de unión capaz de unir dos o más dianas relacionadas o no relacionadas. Las proteínas de unión de dominio doble variable (DVD) son proteínas de unión tetravalentes o multivalentes que se unen a proteínas que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Dichos DVD pueden ser monoespecíficos (es decir, que se pueden unir a un antígeno) o multispecíficos (es decir, que se pueden unir a dos o más antígenos). Las proteínas de unión de DVD que comprenden dos polipéptidos de DVD de cadena pesada y dos polipéptidos de DVD de cadena ligera se denominan Ig de DVD. Cada mitad de una Ig de DVD comprende un polipéptido de DVD de cadena pesada, un polipéptido de 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 CDR implicados en una unión a antígeno por cada sitio de unión a antígeno.

Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apaziquona, bendamustina, brostalicina, busulfán, carbocina, carmustina (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINE® (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KN-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepá, TREANDA® 20 (bendamustina), treosulfano, rofosfamida y similares.

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

Los antimetabolitos incluyen ALIMTA® (pemetrexed disodio, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, citarabina ocfosfato, citosina arabinósido, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), enocitabina, etinilcitadina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o combinado con leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxiaurea, ALKERAN® (melfalán), mercaptopurina, ribósido 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.

Los inhibidores de la quinasa 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 de sentido contrario que se dirige a Bcl-2)), IPI-194, IPT-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclast) y similares.

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

- Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, roscovitina-R), ZK-304709 y similares.
- 5 Los inhibidores de COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX® (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil-1H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) y similares.
- Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas dirigidas contra EGFR, vacuna EGF, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib u OSI-774), TP-38, proteína de fusión EGFR, TYKERB® (lapatinib) y similares.
- 10 Los inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® 60 (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna HER2), APC-8024 (vacuna HER2), anticuerpo biespecifico dirigido contra HRR/2neu, B7.her21gG3, anticuerpos biespecificos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.
- 15 Los inhibidores de la histona desacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido suberoilánilida 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 dirigido 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, GDC0145, lexatumumab, HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y tratuzumab.
- 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.
- 25 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (ketoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENE® (piroxicam), ibuprofeno en crema, ALEVE® (naproxeno) y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenaco), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (suliindac), TOLECTIN® (tolmetin), LODINE® (etodolac), TORADOL® (ketorolac), DAYPRO® (oxaprozina) y similares.
- Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.
- 30 Los compuestos quimioterapéuticos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino) eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN® (carboplatino), satraplatino y similares.
- Los inhibidores de la quinasa análoga a polo incluyen BI-2536 y similares.
- Los análogos de la tromboespondina incluyen ABT-510, ABT-567, TSP-1 y similares.
- 35 Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) y Chiron, (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), VEGF trap, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD- 6474) y similares.
- 40 Los antibióticos incluyen los antibióticos intercalantes aclarubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorubicina, CAELYX® o MYOCET® 35 (doxorubicina liposómica), elsamitrucina, epirubicina, glarubicina, ZAVEDOS® (idarubicina), mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebecamicina, estimalamer, estreptozocina, VALSTAR® (valubicina), zinostatina y similares.
- 45 Los inhibidores de la topoisomerasa incluyen aclarubicina, 9-aminocamptotequina, amonafida, amsacrina, becatearina, belotecano, BN-80915, CAMPTOSAR® (irinotecán clorhidrato), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxina), diflomotecano, 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 de CD-40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), IIUMAX-CD4® (zanolimumab), anticuerpos específicos de IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab y similares.

- Los tratamientos hormonales incluyen ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestano), arzoxifenc, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (catrorelis), degarelix, deslorelina, DESOPAN® (trilostano), dexametasona, DROGENIL® (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), AFEMA™ (fadrozol), FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA® (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL® (doxercalciferol), RENAGEL® (sevelamer carbonato), lasofoxifeno, acetato de leuprólido, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (milepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrate de tamoxifeno), PLENAXIS™ (abarclix), prednisona, PROPECIA® (finasterida), rilostano, SUPREFACT® (buserelina), TRELSTAR® (hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS® (implante de Histrelina), VETORI® (trilostano o modrastano), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) y similares.
- 5
- Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB 1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinida, PANRETIN® (aliretinoina), ATRAGEN® (tretinoína liposómica), TARGRETIN® (bexaroteno), LGD-1550 y similares.
- 10
- Los inhibidores de PARP incluyen ABT-888, olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y similares.
- Los alcaloides vegetales incluyen, pero no se limitan a vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.
- 15
- Los inhibidores del proteosoma incluyen VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.
- Los ejemplos de sustancia inmunológicas incluyen interferones y otros agentes potenciadores de la inmunidad. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE® 5 (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 de linfocito citotóxico), decarbazina, denileucina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinan, interferón alfa de leucocitos, imiquimod, MDX-010 (anti-cTLA-4), vacuna del melanoma, mitumomab, molgramostim, MY-LOTARG™ (gentuzumab ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-cL, OVAREX® (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilán, teceleucina, THERACYS® (Bacilo Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (compuesto inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (sustancia específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleucina), ZADAXIN® (timalfasin), ZE-NAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-lbritumomab tiuxetano) y similares.
- 20
- Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o sus respuestas biológicas, tales como la supervivencia, crecimiento, o diferenciación de las células de los tejidos para dirigir las a tener actividad antitumoral e incluyen krestina, lentinán, sizofirán, picibanilo PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.
- 25
- Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (ara C o Arabinósido C), citosina arabinósido, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATIL™ (triacetiluridina troxacitabina) y similares.
- 30
- Los análogos de purina incluyen LANVIS® (tioguanina) y PURI-Netol® (mercaptopurina).
- 35
- 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 la presente invención también se pueden usar como radiosensibilizadores que potencian la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen radioterapia con haces externos, teleterapia, braquiterapia y una radioterapia con fuentes protegidas y sin proteger, y similares.
- 45
- Adicionalmente, los compuestos que tienen la Fórmula I se pueden combinar con otros agentes quimioterapéuticos tales como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesil transferasa), ADVEXIN® (vacuna Ad5CMV-p53), ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poly I:poly 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 caquexina (factor de necrosis tumoral), canvaxin (vacuna), CEAVAC® (vacuna contra el cáncer), CELEUK® (celmoleukina), CEPLENE® (dihidrocloruro de histamina), CERVARIX® (vacuna de virus del papiloma humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidorrubicina); O: vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CYPAT™ (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB(389)EGF (dominios catalítico y de translocación de la toxina diftérica asociada mediante un conector de His-Ala con el factor del crecimiento epidérmico) o TransMID-107R™ (toxinas diftéricas), dacarbazina, dactinomomicina, ácido 5,6-dimetilxaneno-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de escualamina), DIMERICINE® (loción de liposomas T4N5), discodermólido, DX-8951f (mesilato de exatecan), enzastaurina, EPO906 (epitilona B), GARDASIL® (vacuna recombinante del virus del papiloma humano cuatrivalente (Tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacuna conjugada de gangliósido), GVAX® (vacuna del cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibrandónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredequina besudotox), exotoxina IL-13 de pseudomonas,
- 50
- 55

interferón- α , interferón- γ , JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (glucouronato de trimetrexato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE® (vacuna para el tratamiento del melanoma), ONCOVAX® (vacuna de IL-2), ORATHECIN™ (rubitecán), OSIDEM® (fármaco celular basado en anticuerpos), OVAREX® MAb (anticuerpo monoclonal murino), paditaxel, PANDIMEX™ (saponinas de aglicona procedentes del ginseng que comprende 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacuna contra el cáncer en investigación), pegaspargasa, Interferón A pegilado, fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotida), SORIATANE® (acitretina), estaurosporina (*Streptomyces staurospores*), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), thimिताq (dihidrocloruro de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltilio)quinazolina), TNFERADE™ (adenovector: ADN portador que contiene el gen del factor- α de necrosis tumoral), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentan), tretinoína (Retina-A), tetrandrina, TRISENOX® (tríoxido de arsénico), VIRULIZIN®, ukraina (derivado de alcaloides procedente de la planta de celandina mayor), vitaxina (anticuerpo dirigido contra alfa3), XCYTRIN® (motexafina gadolinio), XINLAY™ (atrasentán), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), ZOMETA® (ácido zolendróico), zorubicina y similares.

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

Por consiguiente, en otra realización, la presente invención proporciona composiciones para usar en el tratamiento de enfermedades en un paciente en las cuales se expresa o expresa en exceso una proteína Bcl-x_L antiapoptótica, comprendiendo dichas composiciones 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 un compuesto de fórmula I para usar en métodos para tratar enfermedades en un paciente en las cuales se expresa o expresa en exceso una proteína Bcl-x_L antiapoptótica, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para usar en métodos para tratar mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de hueso, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, 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 tiroidea, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer de pene, cáncer testicular, cáncer hepatocelular (hepático y el conducto biliar), tumor del sistema nervioso central primario o secundario, tumor cerebral primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mielóide crónica, linfomas linfocíticos, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, tumores malignos linfoides de linfocitos T o linfocitos B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de riñón y uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma no de Hodgkin, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma pituitario, cáncer corticosuprarrenal, cáncer de vejiga biliar, cáncer de bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores en un paciente, comprendiendo dichos métodos administrar en los mismos cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula I o una composición del mismo y uno o más de uno de etopósido de vincristina CHOP, rituximab, rapamicina, R-CHOP o bortezomib.

Las dosis adecuadas para cualquiera de los agentes coadministrados son las que se usan actualmente y se pueden reducir debido a la acción combinada del agente identificado nuevo y otros agentes o tratamientos quimioterapéuticos.

En general, durante la terapia alterna, se administra una dosis eficaz de cada principio activo de forma secuencial, es decir, seriada, mientras que en la terapia de combinación se administran dosis eficaces de dos o más principios activos juntos.

En otra realización más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para usar en métodos de tratamiento de enfermedades o afecciones causadas, exacerbadas o que resultan de un exceso de, o de la

activación indeseada de plaquetas en un paciente, que comprende administrar al mismo un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica del mismo.

5 Las enfermedades o afecciones causadas, exacerbadas por un exceso de, o la activación indeseada de plaquetas incluyen, pero no se limitan, a trombocitopenia esencial, policitemia vera, leucemia mieloide aguda M7, reestenosis, enfermedad cardiovascular, terapia antiplaquetaria perioperatoria, trombos asociados con dispositivo y complicaciones asociadas con los mismos, y similares. La implicación de plaquetas en la trombocitopenia esencial se describe en *Seminars in Hematology* (2005), 42(4), 230-238 y también en *New Eng. J. Med.*, 2005, 353:1, 33-45. La implicación de plaquetas en la policitemia vera se describe en *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* (2006), 32(3), 267-275. La implicación de plaquetas en la reestenosis se describe en *Journal of Clinical Pathology* (2006), 10 59(3), 232-239. La implicación de plaquetas en la enfermedad cardiovascular se describe en *International Journal of Clinical Practice* (2003), 57(10), 898-905. La implicación de plaquetas en la terapia antiplaquetaria perioperatoria se describe en *Journal of Thrombosis Thrombolysis*. Las enfermedades o afecciones que resultan de niveles elevados de plaquetas incluyen hemorragia, trombosis, u otras complicaciones tromboembólicas, inicio o empeoramiento de otras enfermedades o afecciones de la sangre, tales como el síndrome de "plaquetas pegajosas".

15 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, para usar en métodos de reducción del número de plaquetas en un paciente y tratar afecciones protrombóticas y enfermedades que se caracterizan por un exceso de, o activación no deseada, de plaquetas.

20 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, para usar en métodos de tratamiento de la trombocitopenia esencial en un paciente. En algunos aspectos de esta realización, en una realización, la presente invención proporciona un uso en un método de reducción del número de plaquetas en un paciente y tratamiento de la trombocitopenia esencial.

25 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, para usar en métodos de tratamiento de 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. En algunos aspectos de esta realización, la presente invención proporciona un uso en un método de reducción del número de plaquetas en un paciente y tratamiento de la policitemia vera.

30 En algunos aspectos, la presente solicitud proporciona un compuesto como se describe en la presente memoria (p. ej., compuesto de fórmula I) o estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección. Las enfermedades o afecciones de ejemplo incluyen, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades o afecciones causadas, exacerbadas por, o que resultan de un exceso de, o una activación no deseada de plaquetas descritas antes, cualquiera de los cánceres descritos antes, o cualquiera de las enfermedades autoinmunitarias descritas antes. En algunas realizaciones de los usos proporcionados, el compuesto (p. ej., compuesto de fórmula I) o estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se usa solo. En otra realización, el compuesto 35 (p. ej., compuesto de fórmula I) o estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa como parte de una terapia de combinación como se ha descrito antes.

En algunos aspectos, un compuesto o composición farmacéutica usados en cada uno de los métodos descritos antes, es un compuesto seleccionado de la tabla I, o composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de la tabla I.

40 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención, pero no deben considerarse como limitantes de la invención de ninguna forma.

V. Ejemplos

45 En los ejemplos descritos a continuación, salvo que se indique otra cosa, todas las temperaturas se exponen en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin más purificación salvo que se indique de otra forma. Las reacciones expuestas a continuación se hicieron en general bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (salvo que se exponga otra cosa) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción típicamente estaban provistos de septum de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante jeringa. El material de vidrio se secó en horno y/o se secó con calor. La cromatografía en columna se llevó a cabo en un sistema Biotage 50 (Manufacturer: Dyax Corporation) que tiene una columna de gel de sílice o en un cartucho de sílice SEP PAK® (Waters) o en un sistema de cromatografía ISCO (Fabricante: Teledyne ISCO) que tiene una columna de gel de sílice, o manualmente usando una columna de vidrio siguiendo en general 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 RMN de ¹H se registraron en un instrumento Varian UNITY o Inova (500 MHz), Varian UNITY (400 MHz), o Varian UNITY plus o Mercury (300 MHz) o instrumento similar que trabaja a 300 o 400 MHz. Los desplazamientos químicos se dan como valores δ (ppm) a campo bajo respecto al TMS como referencia interna. Los espectros de RMN de ¹H se obtuvieron 55 en soluciones de CDCl₃, d₆-DMSO, CH₃OD o d₆-acetona deuterados (descritos en ppm). Las multiplicidades se describieron de la forma habitual, y cuando se dan multiplicidades de los picos, se usan las siguientes abreviaturas:

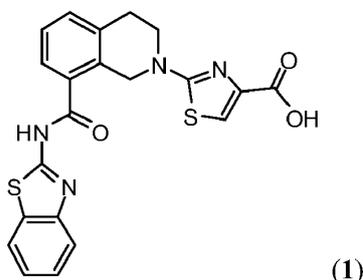
- s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), an. (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se describen en Hertz (Hz). Cuando es posible, la formación de producto en las mezclas de reacción se puede vigilar por LC/MS, realizada en un Agilent 1200 Series LC acoplado con un espectrómetro de masas de cuadrupolo 6140 usando una columna C18 Supelco Ascentis Express con un gradiente lineal de acetonitrilo/agua al 5%-95% (con ácido trifluoroacético al 0,1% en cada fase móvil) en el espacio de 1,4 minutos y mantenido al 95% durante 0,3 minutos, o en un PE SCIEX API 150 EX usando una columna C18 monolítica PHENOMENEX DNYC con un gradiente lineal de acetonitrilo/agua al 5%-95% (con ácido trifluoroacético al 0,1% en cada fase móvil) en el espacio de 5 minutos y mantenido al 95% durante 1 minuto, o sistema similar. Alternativamente, se llevó a cabo la LC-MS analítica en un espectrómetro de masas Finnigan Navigator y sistema de HPLC Agilent 1100 con el software Xcalibur 1.2 y Open-Access 1.3. El espectrómetro de masas se hizo funcionar en condiciones de ionización positiva APCI. El sistema de HPLC comprendía una bomba Agilent Quaternary, desgasificador, compartimento de columna, e inyector de muestra automático y detector de matriz de diodos, con un detector de dispersión de luz evaporativo Sedere Sedex 75. La columna usada era una PHENOMENEX LUNA COMBI-HTS C8(2) 5 µm 100 Å (2,1 mm × 30 mm). Método de TFA (método A): Se usó un gradiente de acetonitrilo al 10-100% (disolvente 1) y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua (disolvente 2), con un caudal de 2 ml/min (0-0,1 min disolvente 1 al 10%, 0,1-2,6 min disolvente 1 al 10-100%, 2,6-2,9 min disolvente 1 al 100-10%, 2,9-3,0 min disolvente 1 al 100-10%). Método del amonio (método B): Se usó un gradiente de acetonitrilo al 10-100% (disolvente 1) y NH₄OAc 10 mM en agua (disolvente 2), con un caudal de 1,5 ml/min (0-0,1 min disolvente 1 al 10%, 0,1-3,1 min disolvente 1 al 10-100%, 3,1-3,9 min disolvente 1 al 100-10%, 3,9-4,0 min disolvente 1 al 100-10%).
- Los análisis de espectros de masas de GC-MS se llevaron a cabo en un espectrómetro de masas GC/MS Finnigan SSQ7000 usando diferentes técnicas, incluyendo la ionización por electropulverización (ESI), e ionización química a presión atmosférica (APCI), según se especifica para los compuestos individuales. La medición de masas exactas se llevó a cabo en un espectrómetro de masas FINNIGAN FTMS NEWSTAR T70. Se determina que el compuesto es "consecuente" con la fórmula química, si la medición de masas exacta está dentro del error relativo de masa (RME) de 5,0 ppm de la masa monoisotópica exacta.

La HPLC de fase inversa preparativa se llevó a cabo en determinados compuestos y se realizó en un sistema de HPLC Gilson automático, usando un cartucho SymmetryPrep Shield RP18, 250 mm × 21,20 mm d.i., 10 µm, y un caudal de 25 ml/min; = 214, 245 nm; fase móvil A, TFA al 0,1% en H₂O; fase móvil B, CH₃CN; gradiente lineal de 0-70% de B en 40 min.

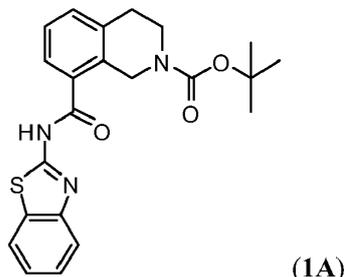
- Todas las abreviaturas usadas para describir reactivos, condiciones de reacción o equipamiento usados están de acuerdo con las definiciones expuestas en la "Lista de abreviaturas y acrónimos estándar" publicada anualmente por el *Journal of Organic Chemistry* (un American Chemical Society journal). Las siguientes abreviaturas usadas en la presente memoria tienen los siguientes significados: t.a. = temperatura ambiente, DMAP = 2,6-dimetilaminopiridina; EDCl, 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 desorción, MS = espectrometría de masas, MeOH = metanol, DMA = N,N-dimetilacetamida, EtOH = etanol, Hex = hexano(s), NBS = N-bromosuccinimida, NIS = N-yodosuccinimida, SEMCl = cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo, DME = dimetoxietano, DBAD = azodicarboxilato de dibencilo, DMF = N,N-dimetilformamida, DCE = dicloroetano y Et₃N = trietilamina.

40 Ejemplo 1

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

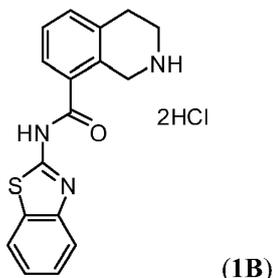


Etapla 1: Preparación de 8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (1A).



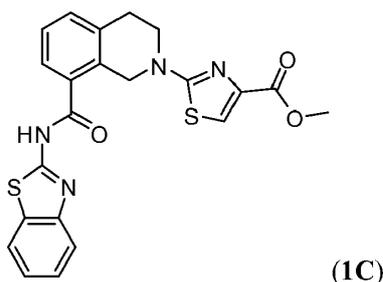
A una solución de ácido 2-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxílico (6,8 g, 24,5 mmol) y benzo[d]tiazol-2-amina (5,52 g, 36,8 mmol) en DCM (80 ml) se añadió EDCI (9,4 g, 49,04 mmol) y DMAP (6 g, 49 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (400 ml), se lavó con HCl ac. al 5%, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida para proporcionar 8,5 g del producto deseado 8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (1A): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,83 (1H, m), 7,48 (1H, d), 7,34 (4H, m), 7,19 (1H, t), 4,91 (2H, m), 3,67 (2H, t), 2,92 (2H, t), 1,47 (9H, m). MS (ESI(+)): m/z 410 (M+H).

10 Etapla 2: Preparación de dihidrocloruro de *N*-(benzo[d]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida (1B).



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

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



A una solución de dihidrocloruro de *N*-(benzo[d]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida (1B) (5,3 g, 13,86 mmol) y 2-clorotiazol-4-carboxilato de metilo (2,5 g, 14 mmol) en DMA (60 ml) se añadió Cs₂CO₃ (25 g, 70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se acidificó con HCl al 5%, se extrajo con DCM, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con MeOH al 5% en DCM para proporcionar 4,2 g (67%) del producto deseado el 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)tiazol-4-carboxilato de metilo (1C): LC/MS (APCI): m/z 451,0 (M+H).

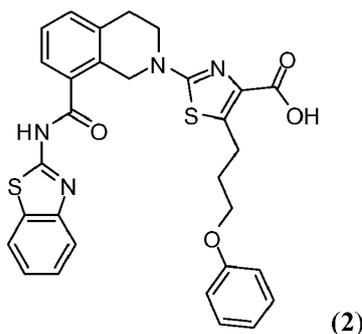
Etapla 4: Preparación del compuesto del título 1:

El compuesto del título el ácido 2-(8-(Benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)tiazol-4-carboxílico (1) se preparó siguiendo el procedimiento: A una solución de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)tiazol-4-carboxilato de metilo (1C) (180 mg, 4 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (2 ml) se añadió NaOH 2 N (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 4 horas y se neutralizó por adición lenta de

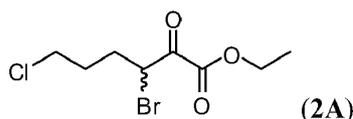
HCl ac. al 5%. El precipitado después se filtró, se secó, se disolvió en DMSO/MeOH (1:1) y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar el producto deseado, el ácido 2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)tiazol-4-carboxílico (**1**): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 7,99 (1H, d), 7,76 (1H, d), 7,69 (1H, dd), 7,52 (1H, s), 7,38 (4H, m), 4,91 (2H, s), 3,75 (2H, t), 3,05 (2H, t). MS (ESI(+)): m/z 437 (M+H).

Ejemplo 2

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

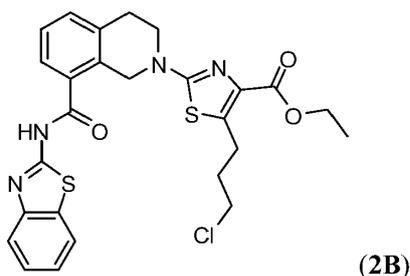


10 Etapa 1: Preparación de 3-bromo-6-cloro-2-oxohexanoato de etilo (**2A**).



15 A 6-cloro-2-oxohexanoato de etilo (2,9 g, 15 mmol) en tetracloruro de carbono (30 ml) se añadió bromo (0,85 ml, 16,5 mmol) y se agitó a t.a. durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución de Na₂S₂O₃, agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos de 0 al 10% para proporcionar el producto deseado, el 3-bromo-6-cloro-2-oxohexanoato de etilo (**2A**) con 95% de rendimiento. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,25 (1 H, dd), 4,29 (2 H, q), 3,71 (2 H, t), 2,16 (1 H, m), 1,91 (1 H, m), 1,29 (3 H, t).

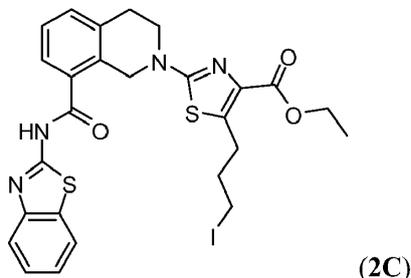
20 Etapa 2: Preparación de 2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-(3-cloropropil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**2B**).



25 Al dihidrocloruro de *N*-(benzo[*d*]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida (**1B**) (11,5 g, 30 mmol) en DMF (125 ml) se añadió TEA (16,7 ml, 120 mmol) y se agitó a t.a. durante 15 minutos. Se añadió di(1*H*)-imidazol-1-il)metanotona (6,53 g, 33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 hora. Se añadió amoniaco 7 N en MeOH (171 ml, 1,2 mol) y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para separar el amoniaco, TEA y MeOH. Al concentrado se añadió una solución de 3-bromo-6-cloro-2-oxohexanoato de etilo (**2A**) (11,4 g, 42 mmol) en EtOH (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C en atmósfera de nitrógeno durante 4,5 horas. Se añadió 3-bromo-6-cloro-2-oxohexanoato de etilo (**2A**) adicional (0,815 g, 3 mmol) en EtOH (3 ml) y se continuó calentando durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para separar el EtOH y después se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos de 30 al 50% para proporcionar el producto deseado, el 2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-(3-cloropropil)tiazol-4-carboxilato de etilo (**2B**) con 69% de rendimiento. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,89 (1 H, s), 8,04 (1 H, d),

7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,42 (4 H, m), 4,83 (2 H, s), 4,19 (2 H, q), 3,72 (2 H, t), 3,64 (2 H, t), 3,13 (2 H, m), 3,04 (2 H, t), 2,00 (2 H, m), 1,21 (3 H, t).

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



5

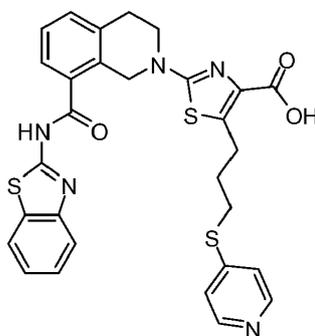
Al 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-cloropropil)tiazol-4-carboxilato de etilo (2B) (9,3 g, 17,2 mmol) en acetonitrilo (125 ml) se añadió yoduro sódico (25,8 g, 172 mmol). La mezcla de reacción se purgó dos veces con nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 5 horas, se enfrió a t.a., y se concentró a presión reducida. El concentrado se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material bruto se suspendió en Et₂O, se filtró, se lavó con Et₂O adicional y se secó a presión reducida para proporcionar el producto deseado, el 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-yodopropil)tiazol-4-carboxilato de etilo (2C) con 93% de rendimiento. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,89 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,66 (1 H, d), 7,43 (4 H, m), 4,83 (2 H, s), 4,19 (2 H, q), 3,72 (2 H, t), 3,26 (2 H, t), 3,06 (4 H, m), 2,03 (2 H, m), 1,21 (3 H, t).

15 Etapa 4: Preparación del compuesto del título 2:

El compuesto del título el ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-fenoxipropil)tiazol-4-carboxílico (2) se preparó por el siguiente procedimiento: A fenol (22,6 mg, 0,24 mmol) en DMF (2 ml) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite) (24 mg, 0,6 mmol). Después de agitar a t.a. durante 5 minutos, se añadió 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-yodopropil)tiazol-4-carboxilato de etilo (2C) (127 mg, 0,2 mmol) y se continuó agitando durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N y el precipitado se filtró y se lavó con agua. El precipitado se suspendió en Et₂O, se filtró y se lavó con Et₂O adicional. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH en DCM de 0 al 2%. Al material purificado en DMF (1 ml) se añadió NaOH (4 N ac.) (0,5 ml, 2 mmol), se calentó a 50°C durante 5 horas, se enfrió a t.a., y se acidificó con HCl 1 N. El precipitado se filtró, se lavó con agua, se suspendió en Et₂O, se filtró, se lavó con Et₂O y se secó en un horno de vacío para proporcionar el producto deseado, el ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-fenoxipropil)tiazol-4-carboxílico (2) con 37% de rendimiento. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,89 (s, 1 H), 12,49 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,44 (4 H, m), 7,25 (2 H, m), 6,88 (3 H, m), 4,82 (2 H, s), 3,96 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,17 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,00 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 571 (M+H).

30 Ejemplo 3

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

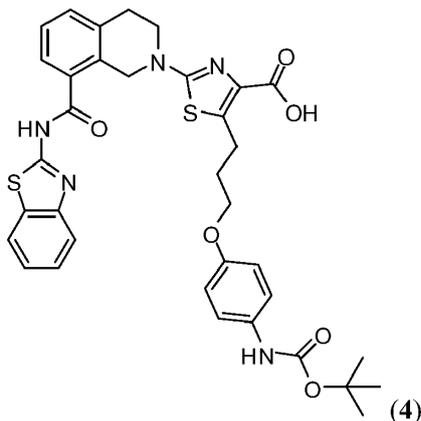


35 El compuesto del título, el ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(piridin-4-iltio)propil)tiazol-4-carboxílico (3) se preparó por el siguiente procedimiento: El compuesto del título se preparó sustituyendo el fenol en la etapa 4 del ejemplo 2 por piridina-4-tiol. Después de precipitar el producto deseado, el sólido se purificó por HPLC (la HPLC de fase inversa preparativa se llevó a cabo en un sistema de HPLC Gilson automático, usando un cartucho RP18 prep SymmetryPrep Shield, 250 mm × 21,20 mm d.i., 10 um, y un caudal de

25 ml/min; $\lambda = 214, 245$ nm; fase móvil A, TFA al 0,1% en H₂O; fase móvil B, CH₃CN; gradiente lineal de 0-90% de B en 40 minutos) para proporcionar el ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-(3-(piridin-4-iltio)propil)tiazol-4-carboxílico (**3**) con 30% de rendimiento. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,81 (1 H, s), 8,48 (2 H, d), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,59 (2 H, m), 7,41 (4 H, m), 4,83 (2 H, s), 3,73 (2 H, t), 3,18 (4 H, m), 3,03 (2 H, t), 1,95 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 588 (M+H).

Ejemplo 4

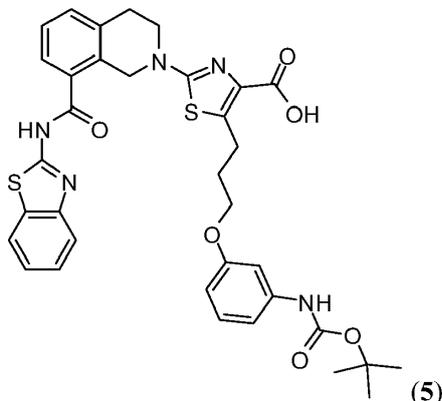
Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-(3-(4-(*tert*-butoxicarbonilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**4**):



10 El compuesto del título, el ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-(3-(4-(*tert*-butoxicarbonilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**4**) se preparó por el siguiente procedimiento: El compuesto del título se preparó sustituyendo el fenol en la etapa 4 del ejemplo 2 por 4-hidroxifenilcarbamato de *tert*-butilo. Puesto que la adición de HCl 1 N no produjo sólidos filtrables para ninguna de las etapas de alquilación o hidrólisis, las mezclas de reacción se extrajeron con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre
15 MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación de cada etapa seguía la del ejemplo 2 con un lavado adicional con MeOH del sólido final que proporcionaba el compuesto deseado, el ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-(3-(4-(*tert*-butoxicarbonilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**4**) con 58% de rendimiento. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,87 (1 H, s), 12,52 (1 H, s), 9,08 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,45 (2 H, m), 7,35 (4 H, m), 6,80 (2 H, m), 4,83 (2 H, s), 3,91 (2 H, t),
20 3,72 (2 H, t), 3,15 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 1,97 (2 H, m), 1,45 (9 H, s). MS (ESI(+)): m/z 686 (M+H).

Ejemplo 5

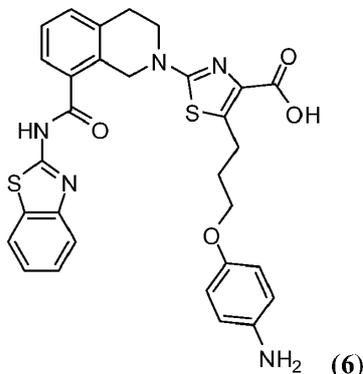
Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-(3-(3-(*tert*-butoxicarbonilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**5**):



25 El compuesto del título, el ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-(3-(3-(*tert*-butoxicarbonilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (**5**) se preparó por el siguiente procedimiento: El compuesto del título se preparó sustituyendo el fenol en la etapa 4 del ejemplo 2 por 3-hidroxifenilcarbamato de *tert*-butilo. El producto de alquilación intermedio no se aisló antes de la hidrólisis del éster. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,81 (1 H, s), 9,24 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,46 (2 H, m), 7,36 (2 H, m), 7,09 (2 H, m),
30 6,97 (1 H, d), 6,50 (1 H, dd), 4,84 (2 H, s), 3,91 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,16 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 1,99 (2 H, m), 1,45 (9 H, s). MS (ESI(+)): m/z 686 (M+H).

Ejemplo 6

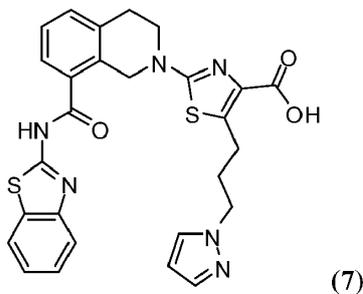
Síntesis de ácido 5-(3-(4-aminofenoxi)propil)-2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)tiazol-4-carboxílico (6):



- 5 El compuesto del título, el ácido 5-(3-(4-aminofenoxi)propil)-2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)tiazol-4-carboxílico (6) se preparó por el siguiente procedimiento: Al ácido 2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-(3-(4-(*tert*-butoxicarbonilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (4) (20 mg, 0,029 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió TFA (1 ml, 13 mmol) y se agitó a t.a. durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC (la HPLC de fase inversa preparativa se llevó a cabo en un sistema de HPLC Gilson automático, usando un cartucho RP18 prep SymmetryPrep Shield, 250 mm × 21,20 mm d.i., 10 μm, y un caudal de 25 ml/min; λ= 214, 245 nm; fase móvil A, TFA al 0,1% en H₂O; fase móvil B, CH₃CN; gradiente lineal 0-70% de B en 40 minutos) para proporcionar el producto deseado, el ácido 5-(3-(4-aminofenoxi)propil)-2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)tiazol-4-carboxílico con 48% de rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,77 (1 H, s), 9,04 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,47 (2 H, m), 7,37 (2 H, m), 7,09 (2 H, d), 6,92 (2 H, m), 4,83 (2 H, s), 3,95 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,17 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 1,99 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 586 (M+H).

Ejemplo 7

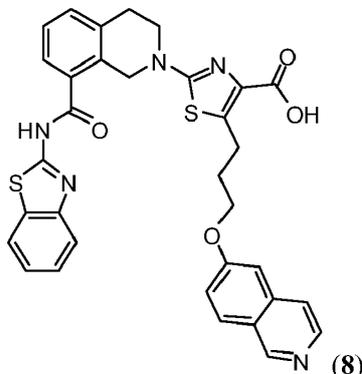
Síntesis de ácido 5-(3-(1*H*-pirazol-1-il)propil)-2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)tiazol-4-carboxílico (7):



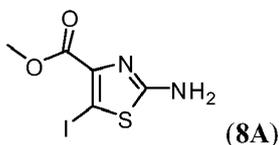
- 20 El compuesto del título, el ácido 5-(3-(1*H*-pirazol-1-il)propil)-2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)tiazol-4-carboxílico (7) se preparó por el siguiente procedimiento: El compuesto del título se preparó sustituyendo el fenol en la etapa 4 del ejemplo 2 por 1*H*-pirazol.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

Ejemplo 8

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

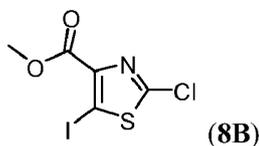


5 Etapa 1: Preparación de 2-amino-5-yodotiazol-4-carboxilato de metilo (8A):



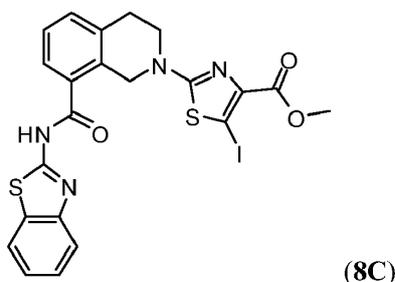
A una solución de 2-amino-5-yodotiazol-4-carboxilato de metilo (5,6g, 35,4mmol) en DCM (60 ml) se añadió NIS (9,56 g, 42,5 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 24 horas y después se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida para proporcionar 9,5 g (94%) del producto deseado el 2-amino-5-yodotiazol-4-carboxilato de metilo (8A): LC/MS(APCI): m/z 284,9 (M+H).

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



A una solución de 2-amino-5-yodotiazol-4-carboxilato de metilo (8A) (9 g, 31,7 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se añadió CuCl (4,75 g, 48 mmol) seguido de nitrito de t-butilo (6,19 g, 60 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 horas. Después se añadió lentamente NH₄Cl a la mezcla en agitación para inactivar la reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos al 5% para proporcionar 7,5 g (78%) del producto deseado el 2-cloro-5-yodotiazol-4-carboxilato de metilo (8B): LC/MS (APCI): m/z 304,0 (M+H).

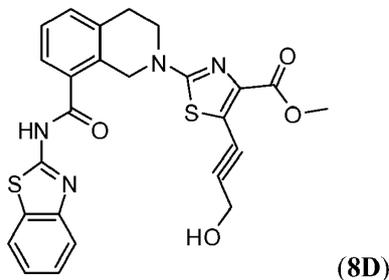
Etapa 3: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-yodotiazol-4-carboxilato de metilo (8C):



A una solución de dihidrocloruro de *N*-(benzo[d]tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida (1B) (2 g, 5,23 mmol) y 2-cloro-5-yodotiazol-4-carboxilato de metilo (8B) (1,66 g, 5,23 mmol) en DMA (10 ml) se añadió Cs₂CO₃ (8,52 g, 26,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche, se enfrió a t.a., se acidificó con HCl al 5%, se extrajo con DCM, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice y se eluyó con MeOH al 5% en

DCM para proporcionar 2,0 g (65%) del producto deseado, el 2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-yodotiazol-4-carboxilato (**8C**): LC/MS (APCI): *m/z* 577,0 (M+H)

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



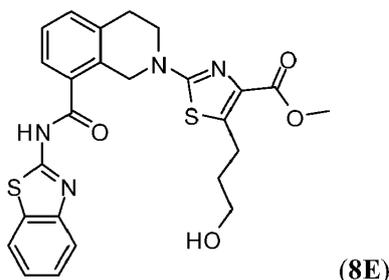
5

A una solución de 2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-yodotiazol-4-carboxilato de metilo (**8C**) (1,2 g, 2,03 mmol) y prop-2-in-1-ol (336 mg, 6 mmol) en THF (20 ml) se añadió Pd(P_h3P)₄ (231 mg, 0,2 mmol), CuI (76 mg, 0,121 mmol), DIEA (520 mg, 4 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a t.a. durante la noche. La mezcla después se diluyó con DCM (400 ml) y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna en una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 5% en DCM para proporcionar 0,76 g (73%) del producto deseado, el 2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)tiazol-4-carboxilato de metilo (**8D**): LC/MS (APCI): *m/z* 505,1 (M+H)

10

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

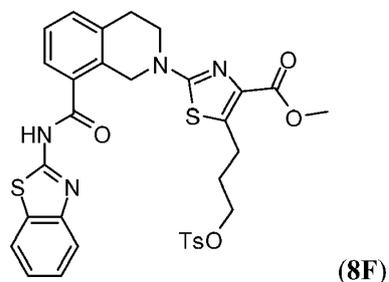
15



20

A una solución de 2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)tiazol-4-carboxilato de metilo (**8D**) (1,2 g, 2,31 mmol) en EtOAc (20 ml) se añadió PtO₂ (120 mg, 0,53 mmol). La mezcla se agitó a t.a. con un balón de hidrógeno durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado, el 2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-(3-hidroxi-propil)tiazol-4-carboxilato de metilo (**8E**): LC/MS (APCI): *m/z* 509,2 (M+H).

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

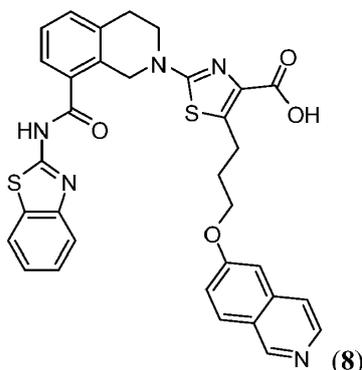


25

A una solución de 2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-(3-hidroxi-propil)tiazol-4-carboxilato de metilo (0,5 g, 0,96mmol) en DCM (10 ml) se añadió TsCl (182 mg, 1 mmol), TEA (97 mg, 1 mmol), y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla se agitó a t.a. durante 4 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado, el 2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-(3-(tosiloxi)propil)tiazol-4-carboxilato de metilo (**8F**) que se usó sin más purificación. LC/MS (APCI): *m/z* 663,0 (M+H)

30

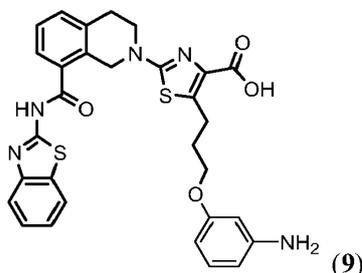
Etapa 7: Preparación del compuesto del título 8:



El compuesto del título, el ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(isoquinolin-6-iloxi)propil)thiazol-4-carboxílico (**8**) se preparó por el siguiente procedimiento: A una solución de 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(tosiloxi)propil)thiazol-4-carboxilato de metilo (**8F**) (133 mg, 0,2 mmol) y 5-hidroxiisoquinolina (45 mg, 0,3 mmol) en DMA (3 ml) se añadió Cs₂CO₃ (50 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche y se diluyó con NaOH 2 N (4 ml) y se agitó a 50°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl al 5% y el precipitado se filtró y se secó. Después, el residuo se disolvió en DMSO/MeOH (1:1) y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar el producto deseado, el ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(isoquinolin-6-iloxi)propil)thiazol-4-carboxílico (**8**): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9,16 (1H, s), 8,34 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,85 (1H, d), 7,71 (4H, m), 7,38 (8H, m), 4,88 (2H, s), 4,14 (2H, t), 3,71 (2H, t), 3,00 (2H, t), 2,27 (1H, m), 2,09 (2H, m). LC/MS (APCI): m/z 622,2 (M+H).

Ejemplo 9

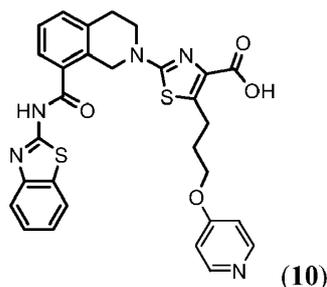
Síntesis de ácido 5-(3-(3-aminofenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-il)thiazol-4-carboxílico (**9**):



El compuesto del título **9** se preparó siguiendo el procedimiento expuesto en el ejemplo 6 pero sustituyendo el compuesto **4** en el ejemplo 6 por el compuesto **5**: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,89 (1 H, s), 8,03 (1 H, m), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, m), 7,42 (4 H, m), 7,02 (1 H, m), 6,33 (3 H, m), 4,83 (2 H, s), 3,90 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,16 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 1,98 (2 H, m); MS (ESI(+)): m/z 586 (M+H).

Ejemplo 10

Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(piridin-4-iloxi)propil)thiazol-4-carboxílico (**10**):

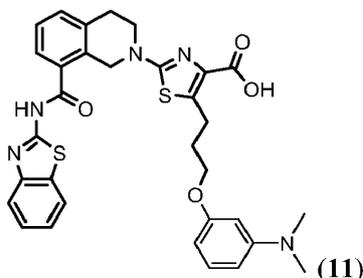


El compuesto **10** se preparó en general como se describe en el ejemplo 2 sustituyendo el fenol en la etapa 4 del ejemplo 2 por 4-hidroxipiridina. El producto de alquilación intermedio no se aisló antes de la hidrólisis del éster: RMN

^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,89 (1 H, s), 12,55 (1 H, s), 8,66 (1 H, m), 8,44 (1 H, d), 8,04 (1 H, m), 7,79 (1 H, d), 7,68 (1 H, d), 7,43 (5 H, m), 7,01 (1 H, d), 4,82 (2 H, s), 4,29 (2 H, m), 3,74 (2 H, m), 3,19 (2 H, m), 3,04 (2 H, m), 2,08 (2 H, m); MS (ESI(+)): m/z 572 (M+H).

Ejemplo 11

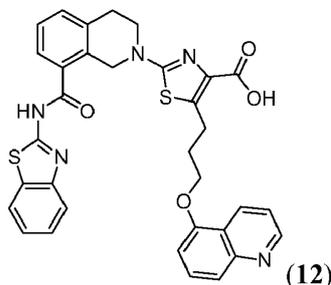
- 5 Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-(3-(3-(dimetilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (11):



- 10 El compuesto **11** se preparó en general como se describe en el ejemplo 2 sustituyendo el fenol en la etapa 4 del ejemplo 2 por el 3-(dimetilamino)fenol, con la modificación de que como la adición de HCl 1 N no producía sólidos filtrables para la etapa de alquilación, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y concentraron. Después, el procedimiento continuó como en la etapa 4 del ejemplo 2: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,93 (1 H, d), 7,71 (2 H, m), 7,37 (3 H, m), 7,26 (1 H, t), 7,02 (1 H, t), 6,28 (1 H, m), 6,19 (2 H, m), 4,90 (2 H, s), 3,93 (2 H, t), 3,70 (2 H, m), 3,17 (2 H, m), 3,02 (2 H, m), 2,83 (6 H, s), 1,96 (2 H, m); MS (ESI(+)): m/z 614 (M+H).

15 Ejemplo 12

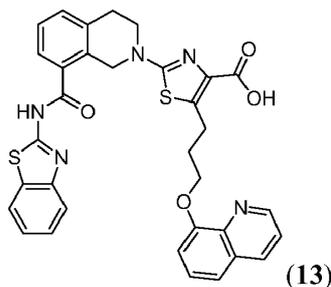
Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-(3-(quinolin-5-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico (12):



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

Ejemplo 13

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

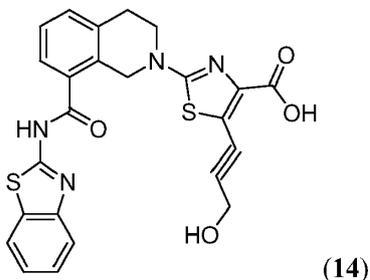


El compuesto **13** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 8 sustituyendo la 5-hidroxiisoquinolina en la etapa 7 del ejemplo 8 por 8-hidroxiquinolina: RMN ^1H (300 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 8,93 (1H,

d), 8,63 (1H, d), 8,04 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,53 (12H, m), 7,08 (1H, d), 4,82 (2H, s), 4,22 (2H, t), 3,70 (2H, m), 3,31 (2H, t), 3,03 (2H, m), 2,17 (2H, m). MS (ESI(+)): m/z 622 (M+H).

Ejemplo 14

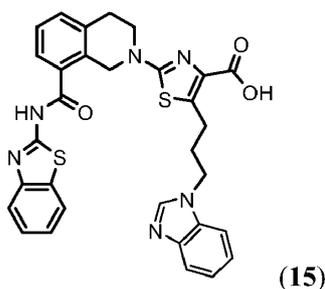
5 Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)tiazol-4-carboxílico (14):



El compuesto **14** se preparó a partir del compuesto **8D** usando el mismo procedimiento de hidrólisis y purificación descrito en la etapa 7 del ejemplo 8: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,91 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,52 (5H, m), 4,90 (2H, s), 4,30 (2H, m), 3,74 (2H, t), 3,06 (2H, t); MS (ESI(+)): m/z 491 (M+H).

10 Ejemplo 15

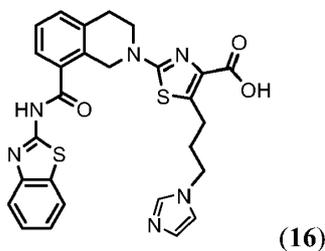
Síntesis de ácido 5-(3-(1H-benzo[d]imidazo-1-1-il)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (15):



15 El compuesto **15** se preparó sustituyendo el fenol en la etapa 4 del ejemplo 2 por bencimidazol. El producto de alquilación intermedio no se aisló antes de la hidrólisis del éster: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (1 H, d), 7,75 (1 H, d), 7,69 (1 H, dd), 7,62 (1 H, m), 7,56 (1 H, m), 7,39 (5 H, m), 7,19 (2 H, m), 4,85 (2 H, s), 4,27 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,04 (4 H, m), 2,09 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 595 (M+H).

Ejemplo 16

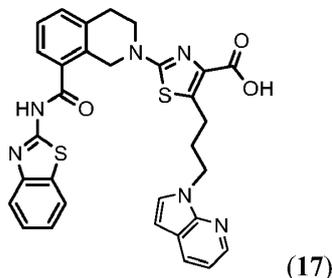
20 Síntesis de ácido 5-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (16):



25 El compuesto **16** se preparó en general como se describe en el ejemplo 2 sustituyendo el fenol en la etapa 4 del ejemplo 2 por imidazol. El producto de alquilación intermedio no se aisló antes de la hidrólisis del éster: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,90 (1 H, s), 12,53 (1 H, s), 8,03 (1 H, m), 7,86 (1 H, s), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, m), 7,41 (4 H, m), 7,26 (1 H, s), 6,99 (1 H, s), 4,83 (2 H, s), 4,01 (2 H, t), 3,73 (2 H, t), 3,02 (4 H, m), 2,01 (2 H, t). MS (ESI(+)): m/z 545 (M+H).

Ejemplo 17

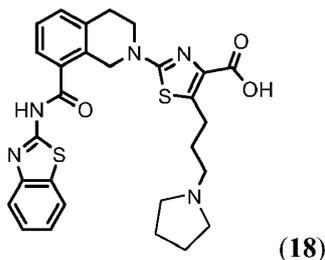
Síntesis de ácido 5-(3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)propil)-2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)tiazol-4-carboxílico (17):



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

10 Ejemplo 18

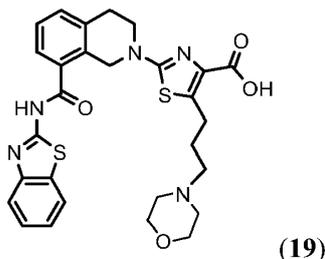
Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-(3-(pirrolidin-1-il)propil)tiazol-4-carboxílico (18):



- 15 El compuesto **18** se preparó en general como se describe en el ejemplo 2 sustituyendo el fenol en la etapa 4 del ejemplo 2 por pirrolidina. El producto de alquilación intermedio no se aisló antes de la hidrólisis del éster. Después de precipitar el producto deseado, el sólido se purificó por HPLC (la HPLC de fase inversa preparativa se llevó a cabo en un sistema de HPLC Gilson automático, usando un cartucho RP18 prep SymmetryPrep Shield, 250 mm × 21,20 mm d.i., 10 μm, y un caudal de 25 ml/min; λ = 214, 245 nm; fase móvil A, TFA al 0,1% en H₂O; fase móvil B, CH₃CN; gradiente lineal de 0-70% de B en 40 minutos) para proporcionar el compuesto **18** con 18% de rendimiento:
- 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,90 (1 H, s), 12,66 (1 H, s), 9,33 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,80 (1 H, d), 7,68 (1 H, d), 7,42 (4 H, m), 4,83 (2 H, s), 3,76 (2 H, t), 3,53 (2 H, m), 3,10 (6 H, m), 2,96 (2 H, m), 1,93 (4 H, m), 1,82 (2 H, m); MS (ESI(+)): *m/z* 548 (M+H).

Ejemplo 19

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

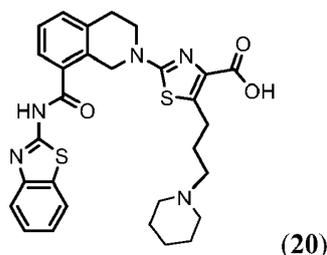


- 30 El compuesto **19** se preparó en general como se describe en el ejemplo 2 sustituyendo el fenol en la etapa 4 del ejemplo 2 por morfolina. El producto de alquilación intermedio no se aisló antes de la hidrólisis del éster. Después de precipitar el producto deseado, el sólido se purificó por HPLC (la HPLC de fase inversa preparativa se llevó a cabo en un sistema de HPLC Gilson automático, usando un cartucho RP18 prep SymmetryPrep Shield, 250 mm × 21,20 mm d.i., 10 μm, y un caudal de 25 ml/min; λ = 214, 245 nm; fase móvil A, TFA al 0,1% en H₂O; fase móvil B, CH₃CN;

gradiente lineal de 0-70% de B en 40 minutos) para proporcionar el compuesto **19** con 5% de rendimiento. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,90 (1 H, s), 9,49 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,80 (1 H, d), 7,68 (1 H, d), 7,42 (4 H, m), 4,83 (2 H, s), 3,92 (2 H, m), 3,76 (2 H, t), 3,62 (2 H, m), 3,07 (10 H, m), 1,95 (2 H, m); LCMS (APCI): m/z 564 (M+H).

Ejemplo 20

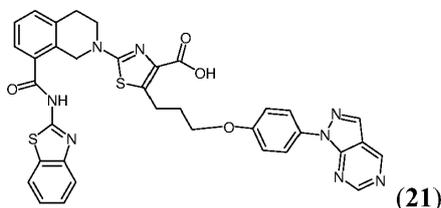
- 5 Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(piperidin-1-il)propil)tiazol-4-carboxílico (20):



- 10 El compuesto del título **20** se preparó en general como se describe en el ejemplo 2 sustituyendo el fenol en la etapa 4 del ejemplo 2 por piperidina. El producto de alquilación intermedio no se aisló antes de la hidrólisis del éster. Después de precipitar el producto deseado, el sólido se purificó por HPLC (la HPLC de fase inversa preparativa se llevó a cabo en un sistema de HPLC Gilson automático, usando un cartucho RP18 prep SymmetryPrep Shield, 250 mm × 21,20 mm d.i., 10 μm, y un caudal de 25 ml/min; λ = 214, 245 nm; fase móvil A, TFA al 0,1% en H₂O; fase móvil B, CH₃CN; gradiente lineal de 0-70% de B en 40 minutos) para proporcionar el compuesto **20** con 17% de rendimiento: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,90 (1 H, s), 8,85 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,80 (1 H, m), 7,68 (1 H, d), 7,43 (4 H, m), 4,83 (2 H, s), 3,76 (2 H, t), 3,05 (7 H, m), 2,82 (2 H, m), 1,93 (2 H, m), 1,77 (2 H, m), 1,60 (3 H, m), 1,34 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 562 (M+H).
- 15

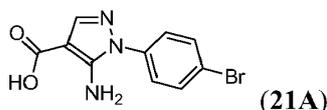
Ejemplo 21

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



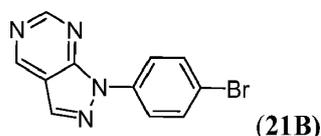
20

Etapa 1: Preparación de ácido 5-amino-1-(4-bromofenil)-1H-pirazolo-4-carboxílico (21A):



- 25 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 EtOH (30 ml) se calentó a reflujo durante 5 h y se concentró ligeramente. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó para proporcionar el éster. El éster se disolvió en THF (5 ml) y MeOH (25 ml). Se añadieron 154 ml de NaOH al 10%. La mezcla resultante se agitó a 50°C durante la noche y se concentró. Se añadió una pequeña cantidad de agua y la solución resultante se neutralizó con HCl a pH 6. Se recogió un precipitado blanco, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto **21A**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) ppm 12,09 (1 H, s), 7,72 (2 H, d), 7,52 (2 H, d), 6,35 (2 H, s).

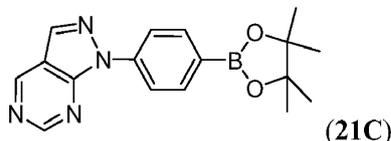
- 30 Etapa 2: Preparación de 1-(4-bromofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (21B):



A una solución de 1,3,5-triazina (0,575 g, 7,09 mmol) y el compuesto **21A** (2 g, 7,09 mmol) en DMSO (30 ml) se añadió trifluoruro de boro eterato (1,078 ml, 8,51 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120°C durante 20 h, se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH al 1% y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se

concentró. El residuo se trituró con una pequeña cantidad de EtOAc y el precipitado se recogió para proporcionar el producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9,47 (1 H, s), 9,16 (1 H, s), 8,68 (1 H, s), 8,22 (2 H, d), 7,80 (2 H, d).

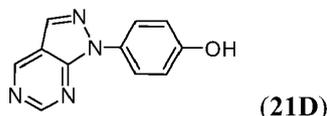
Eta 3: Preparación de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (21C):



5 Una mezcla del compuesto **21B** (500 mg, 1,817 mmol), 4,4,4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (508 mg, 1,999 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (74,2 mg, 0,091 mmol) y acetato potásico (535 mg, 5,45 mmol) en DMSO (15 ml) se purgó con nitrógeno y después se calentó a 80°C durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida.

10 El material bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con EtOAc en DCM de 0 al 20% para proporcionar el producto deseado **21C**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9,49 (1 H, s), 9,20 (1 H, s), 8,70 (1 H, s), 8,33 (2 H, d), 7,90 (2 H, d), 1,33 (12 H, s).

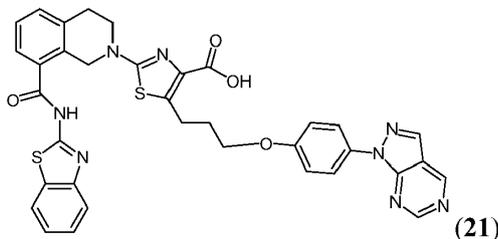
Eta 4: Preparación de 4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenol (21D):



15 A una solución del compuesto **21C** (100 mg, 0,31 mmol) en THF (5 ml) se añadió NaOH (0,248 ml, 0,621 mmol) y peróxido de hidrógeno (0,048 ml, 0,466 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el concentrado se disolvió en 8 ml de agua. La solución acuosa se acidificó con HCl diluido. Se recogió un precipitado blanco, se lavó con agua, y se secó para proporcionar el producto deseado

20 **21D**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9,75 (1 H, s), 9,44 (1 H, s), 9,09 (1 H, s), 8,59 (1 H, s), 7,82 - 7,99 (2 H, m), 6,83 - 7,05 (2 H, m).

Eta 5: Preparación del compuesto del título 21:

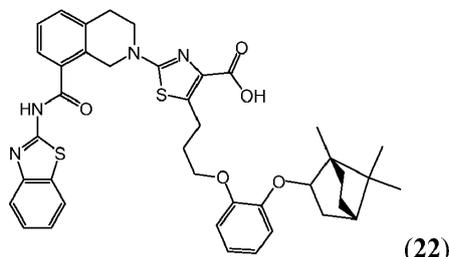


25 A una solución del compuesto **21D** (106 mg, 0,498 mmol) en DMF (5 ml) se añadió hidruro sódico (56,9 mg, 1,423 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 minutos y se añadió el compuesto **2C** (300 mg, 0,474 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se añadió hidróxido sódico al 10% (1,897 ml, 4,74 mmol), THF (5 ml) y MeOH (3 ml). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante la noche, se enfrió y se filtró. El filtrado se acidificó mediante HCl hasta pH 4. El precipitado se recogió y se secó para proporcionar el producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,85 (1 H, s), 9,45 (1 H, s), 9,10 (1 H, s), 8,61 (1 H, s), 7,98 - 8,06 (3 H, m), 7,78 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,42 - 7,50 (2 H, m), 7,32 - 7,40 (2 H, m), 7,09 - 7,16 (2 H, m), 4,84 (2 H, s), 4,06 (2 H, t), 3,73 (2 H, t),

30 3,14 - 3,24 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 1,98 - 2,12 (2 H, m); LCMS (APCI): m/z 687 (M+H).

Ejemplo 22

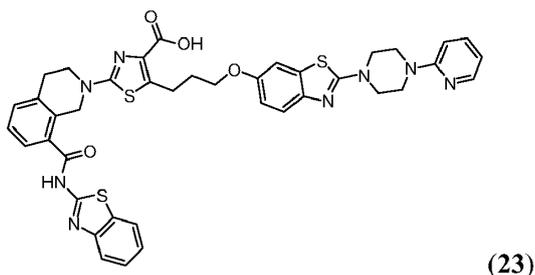
Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-(1*H*)-il)-5-(3-(2-((1*S*,4*S*)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-iloxi)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (22):



- 5 El compuesto del título **22** se preparó en general como se describe en el ejemplo 2 sustituyendo el fenol en la etapa 4 del ejemplo 2 por 2-((1*S*,4*S*)-1,7,7-trimetilbicyclo[2,2,1]heptan-2-iloxi)fenol. El producto de alquilación intermedio no se aisló antes de la hidrólisis del éster. El producto final se sometió a un lavado adicional con MeOH proporcionando el compuesto deseado **22** con 76% de rendimiento: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,85 (1 H, d), 7,76 (1 H, dd), 7,64 (1 H, d), 7,33 (3 H, m), 7,20 (1 H, m), 6,84 (4 H, m), 4,93 (2 H, s), 4,04 (1 H, m), 3,91 (2 H, t), 3,69 (2 H, t), 3,18 (2 H, m), 3,00 (2 H, t), 1,96 (2 H, m), 1,76 (2 H, m), 1,62 (2 H, m), 1,47 (1 H, m), 1,07 (2 H, m), 1,04 (3 H, s), 0,93 (3 H, s), 0,77 (3 H, s); MS (ESI(+)): m/z 723 (M+H).
- 10

Ejemplo 23

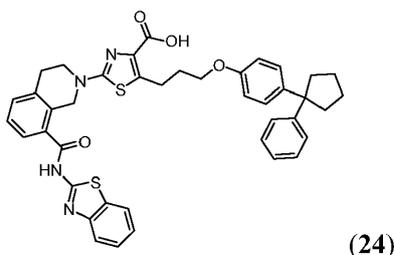
Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-(3-(2-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)benzo[*d*]tiazol-6-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico (23):



- 15 El compuesto del título **23** se preparó en general como se describe en el ejemplo 2 sustituyendo el fenol en la etapa 4 del ejemplo 2 por 2-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)benzo[*d*]tiazol-6-ol. El compuesto intermedio de alquilación no se aisló antes de la hidrólisis del éster. Después de precipitación con HCl 1 N, el producto final se purificó más por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH en CH₂Cl₂ de 0 al 10% para proporcionar el compuesto del título **23** con 39% de rendimiento: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,87 (1 H, s), 8,12 (1 H, dd), 8,03 (1 H, m), 7,72 (3 H, m), 7,41 (6 H, m), 7,08 (1 H, d), 6,88 (1 H, dd), 6,79 (1 H, dd), 4,83 (2 H, s), 3,98 (2 H, m), 3,75 (6 H, d), 3,69 (4 H, m), 3,19 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,01 (2 H, m); MS (ESI(+)): m/z 789 (M+H).
- 20

Ejemplo 24

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

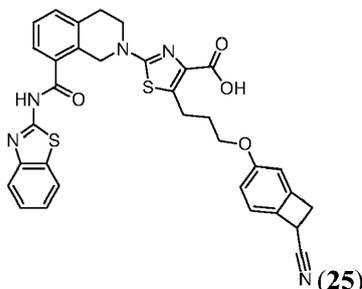


- 30 El compuesto del título **24** se preparó en general como se describe en el ejemplo 2 sustituyendo el fenol en la etapa 4 del ejemplo 2 por 4-(1-fenilciclopentil)fenol. El producto intermedio de alquilación no se aisló antes de la hidrólisis del éster. El producto final se sometió a un lavado adicional con MeOH proporcionando el compuesto deseado **24** con 67% de rendimiento: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,87 (1 H, s), 12,56 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H,

d), 7,67 (1 H, m), 7,42 (5 H, m), 7,16 (6 H, m), 6,77 (2 H, m), 4,82 (2 H, s), 3,91 (2 H, t), 3,72 (2 H, m), 3,14 (2 H, m), 3,01 (2 H, m), 2,20 (4 H, m), 1,96 (2 H, m), 1,59 (4 H, m). MS (ESI(+)): m/z 715 (M+H).

Ejemplo 25

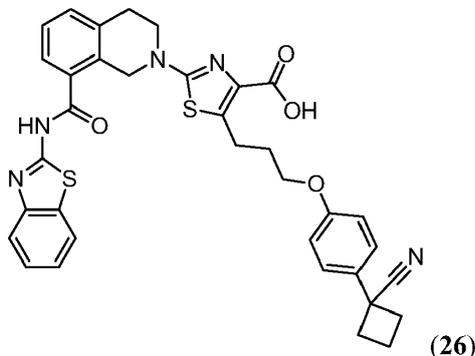
5 Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(1-ciano-1,2-dihidrociclobutabencen-4-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico (25):



10 El compuesto del título **25** se preparó sustituyendo el fenol en la etapa 4 del ejemplo 2 por 4-hidroxi-1,2-dihidrociclobutabenceno-1-carbonitrilo. El producto intermedio de alquilación no se aisló. La hidrólisis del éster se llevó a cabo a temperatura ambiente y el producto final se sometió a un lavado adicional con MeOH para proporcionar el producto deseado **25** con 50% de rendimiento: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,89 (1 H, s), 12,55 (1 H, s), 8,03 (1 H, m), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,42 (4 H, m), 7,16 (1 H, d), 6,82 (2 H, m), 4,83 (2 H, s), 4,44 (1 H, m), 3,95 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,58 (1 H, dd), 3,37 (1 H, m), 3,16 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 1,99 (2 H, m); MS (ESI(+)): m/z 622 (M+H).

Ejemplo 26

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

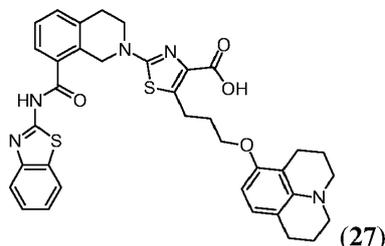


20 El compuesto del título **26** se preparó en general como se describe en el ejemplo 2 sustituyendo el fenol en la etapa 4 del ejemplo 2 por 1-(4-hidroxifenil)ciclobutanocarbonitrilo. El producto intermedio de alquilación no se aisló. La hidrólisis del éster se llevó a cabo a temperatura ambiente y el producto final se sometió a un lavado adicional con MeOH para proporcionar el producto deseado **26** con 45% de rendimiento: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,72 (1 H, s), 8,02 (1 H, m), 7,78 (1 H, d), 7,67 (1 H, m), 7,41 (6 H, m), 6,95 (2 H, m), 4,84 (2 H, s), 3,99 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,17 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,69 (2 H, m), 2,56 (2 H, m), 2,23 (2 H, m), 1,97 (2 H, m); MS (ESI(+)): m/z 650 (M+H).

25

Ejemplo 27

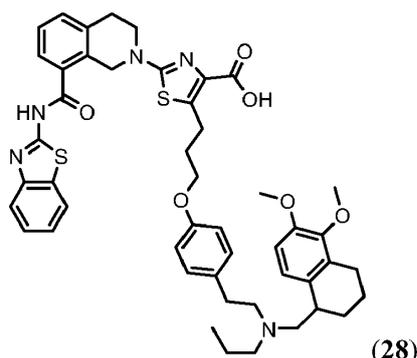
Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-(3-(1,2,3,5,6,7-hexahidropirido[3,2,1-*ij*]quinolin-8-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico (27):



- 5 El compuesto del título **27** se preparó en general como se describe en el ejemplo 2 sustituyendo el fenol en la etapa 4 del ejemplo 2 por 1,2,3,5,6,7-hexahidropirido[3,2,1-*ij*]quinolin-8-ol. El producto intermedio de alquilación no se aisló antes de la hidrólisis del éster. Después de precipitación con HCl 1 N, el producto final se purificó además por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH en CH₂Cl₂ de 0 al 12% para proporcionar el compuesto **27** con 20% de rendimiento: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,90 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,43 (4 H, m), 6,61 (1 H, d), 6,09 (1 H, d), 4,82 (2 H, s), 3,86 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,17 (2 H, t), 3,00 (6 H, m), 2,58 (4 H, m), 1,96 (2 H, m), 1,81 (4 H, m); MS (ESI(+)): m/z 666 (M+H).

Ejemplo 28

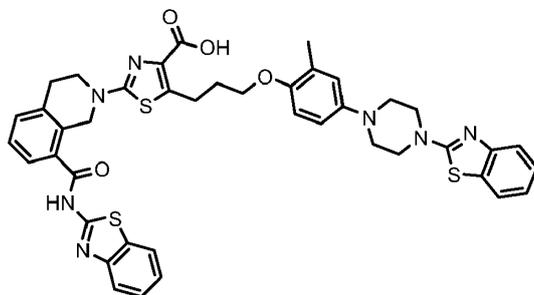
Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-(3-(4-(2-(((5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)(propil)amino)etil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (28):



- 15 El compuesto del título **28** se preparó en general como se describe en el ejemplo 2 sustituyendo el fenol en la etapa 4 del ejemplo 2 por 4-(2-(((5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)(propil)amino)etil)fenol, HCl. El producto intermedio de alquilación no se aisló antes de la hidrólisis del éster. Después de precipitar el producto deseado, el sólido se purificó por HPLC (la HPLC de fase inversa preparativa se llevó a cabo en un sistema de HPLC Gilson automático, usando un cartucho RP18 prep SymmetryPrep Shield, 250 mm × 21,20 mm d.i., 10 μm, y un caudal de 25 ml/min; λ= 214, 245 nm; fase móvil A, TFA al 0,1% en H₂O; fase móvil B, CH₃CN; gradiente lineal de 0-90% de B en 40 minutos) para proporcionar el compuesto del título con 7% de rendimiento: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,87 (1 H, s), 8,91 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,47 (2 H, m), 7,36 (2 H, m), 7,25 (1 H, d), 7,18 (1 H, d), 6,97 (1 H, m), 6,89 (3 H, m), 4,83 (2 H, s), 3,96 (2 H, m), 3,77 (3 H, d), 3,72 (2 H, t), 3,67 (3 H, d), 3,26 (6 H, m), 3,16 (3 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,91 (2 H, m), 2,72 (1 H, m), 2,58 (1 H, m), 1,99 (2 H, m), 1,74 (6 H, m), 0,94 (3 H, m). MS (ESI(+)): m/z 860 (M+H).

Ejemplo 29

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

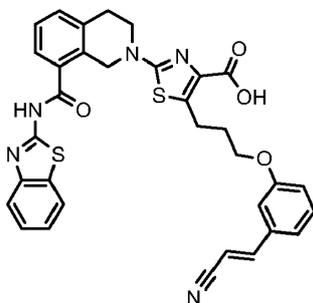


(29)

- 5 El compuesto del título **29** se preparó en general como se describe en el ejemplo 2 sustituyendo el fenol en la etapa 4 del ejemplo 2 por 4-(4-(benzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)-2-metilfenol, 2HCl. El producto intermedio de alquilación no se aisló antes de la hidrólisis del éster. Después de precipitar el producto deseado, el sólido se purificó por HPLC (la HPLC de fase inversa preparativa se llevó a cabo en un sistema de HPLC Gilson automático, usando un cartucho RP18 prep SymmetryPrep Shield, 250 mm × 21,20 mm d.i., 10 um, y un caudal de 25 ml/min; λ= 214, 245 nm; fase móvil A, TFA al 0,1% en H₂O; fase móvil B, CH₃CN; gradiente lineal 0-90% de B en 40 minutos) para proporcionar el compuesto del título **29** con 12% de rendimiento: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,87 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,78 (2 H, t), 7,66 (1 H, d), 7,47 (2 H, m), 7,44 (1 H, m), 7,36 (2 H, m), 7,29 (1 H, m), 7,08 (1 H, m), 6,94 (1 H, d), 6,54 (1 H, d), 6,43 (1 H, dd), 4,82 (2 H, s), 3,99 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,68 (4 H, m), 3,21 (6 H, m), 3,02 (2 H, t), 2,03 (3 H, s), 2,00 (2 H, m); MS (ESI(+)): m/z 802 (M+H).

15 Ejemplo 30

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



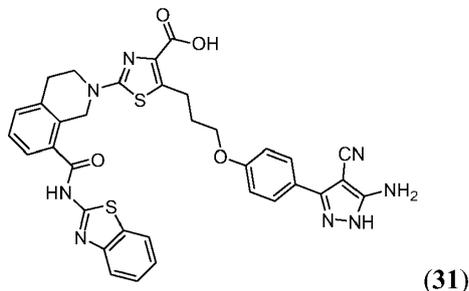
(30)

- 20 El compuesto del título **30** se preparó en general como se describe en el ejemplo 2 sustituyendo el fenol en la etapa 4 del ejemplo 2 por (E)-3-(2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)vinil)fenol. Además de la alquilación deseada, el NaH reaccionó con el resto de oxadiazolilo dando como resultado la formación de un resto ciano en lugar del resto oxadiazolilo. Este producto intermedio no se aisló antes de la hidrólisis del éster, que se llevó a cabo a temperatura ambiente. Después de precipitar el producto deseado, el sólido se purificó por HPLC (la HPLC de fase inversa preparativa se llevó a cabo en un sistema de HPLC Gilson automático, usando un cartucho RP18 prep SymmetryPrep Shield, 250 mm × 21,20 mm d.i., 10 um, y un caudal de 25 ml/min; λ= 214, 245 nm; fase móvil A, TFA al 0,1% en H₂O; fase móvil B, CH₃CN; gradiente lineal de 0-90% de B en 40 minutos) para proporcionar el compuesto del título **30** con 14% de rendimiento: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,87 (1 H, s), 12,55 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,58 (1 H, d), 7,47 (2 H, m), 7,37 (2 H, m), 7,30 (1 H, d), 7,22 (1 H, m), 7,18 (1 H, d), 7,00 (1 H, dd), 6,47 (1 H, d), 4,82 (2 H, s), 4,01 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,18 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,01 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 622 (M+H).

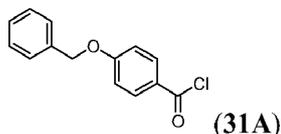
30

Ejemplo 31

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

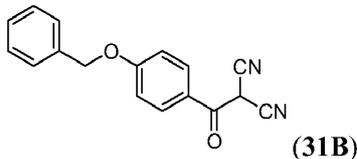


5 Etapa 1: Preparación de cloruro de 4-(benciloxi)benzoilo (31A):



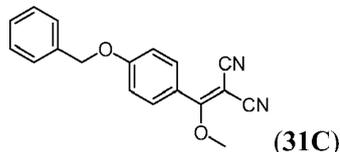
Se suspendió ácido 4-(benciloxi)benzoico (4,73 g, 20,72 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml). La suspensión se enfrió a 0°C. A esta suspensión se añadió cloruro de oxalilo (3,63 ml, 41,4 mmol) seguido de N,N-dimetilformamida (0,24 ml, 3,11 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con tolueno, y se concentró a presión reducida. El sólido aislado se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 2-(4-(benciloxi)benzoil)malononitrilo (31B):



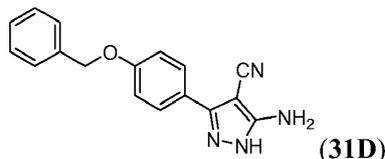
Se suspendió NaH (1,657 g, 60%, 41,4 mmol) en THF (10 ml). A esta suspensión se añadió malononitrilo (1,368 g, 20,71 mmol) en THF (10 ml) a 0°C gota a gota a lo largo de 10 minutos. La suspensión se agitó durante 20 minutos adicionales. A esta solución se añadió el compuesto **31A** (5,11 g, 20,71 mmol) en THF (40 ml) en porciones. Después, la solución se calentó a t.a. y se agitó durante 30 minutos. El pH del disolvente se ajustó a 1 con HCl concentrado. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con Hex/EtOAc 1:1 (50 ml) para dar un sólido que se recogió por filtración para proporcionar 3,7 g del producto deseado **31B**: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 7,60-7,63 (m, 2H), 7,32-7,47 (m, 5H), 7,03-7,07 (m, 2H), 5,16 (s, 2H). MS (DCI(+)): m/z 294 (M+NH₄).

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



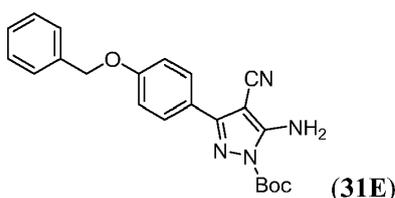
El compuesto **31B** (3,7 g, 13,39 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (5 ml). A esta solución se añadió bicarbonato sódico (9,0 g, 107 mmol) en porciones para controlar la formación de gas. A la suspensión resultante se añadió sulfato de dimetilo (8,96 ml, 94 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hexanos: EtOAc 7:3 para proporcionar 3,1 g del producto deseado: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 7,64-7,68 (m, 2H), 7,34-7,69 (m, 5H), 7,22-7,26 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,92 (s, 3H). MS (DCI(+)): m/z 308 (M+NH₄).

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



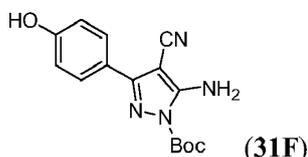
5 El compuesto **31C** (3,1 g, 10,68 mmol) se disolvió en EtOH (20 ml). A esta solución se añadió hidrato de hidrazina (0,622 ml, 12,81 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Se separó el disolvente, y el residuo se recogió en EtOAc. Después se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida para proporcionar 2,72 g del producto deseado: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 12,64 y 11,99 (s, 1H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,32-7,48 (m, 5H), 7,09-7,10 (ancho, 2H), 6,38 (s, 2H), 5,15 (s, 2H). MS (DCI(+)): m/z 291 (M+H).

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



10 A una mezcla del compuesto **31D** (1,6 g, 5,51 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,44 g, 6,61 mmol) en THF (15 ml) se añadió N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,808 g, 6,61 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se separó el disolvente, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hexanos:EtOAc 5:1 para proporcionar 2,03 g del producto deseado: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 7,78 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,32-7,48 (m, 5H), 7,15 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 1,59 (s, 9H). MS (DCI(+)): m/z 391 (M+H).

15 Etapa 6: Preparación de 5-amino-4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (31F):



20 Una mezcla del compuesto **31E** (1,3 g, 3,33 mmol) y Pd/C (0,071 g) en EtOH (15 ml) se hidrogenó con un balón de hidrógeno t.a. durante 6 horas. Se separó el disolvente, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hexanos:EtOAc 1:1 para proporcionar 0,85 g del producto deseado **31F**: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,88 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,64 (s, 2H), 6,87 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 1,59 (s, 9H). MS (DCI(+)): m/z 301 (M+H).

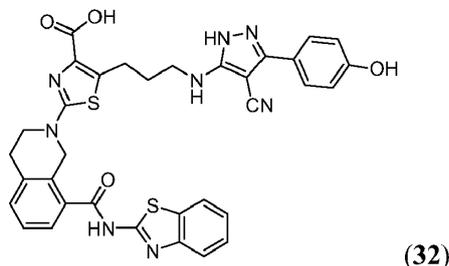
Etapa 7: Preparación del compuesto del título 31:

25 Al compuesto **31F** (0,132 g, 0,44 mmol) en DMF (4 ml) se añadió hidruro sódico al 60% (0,048 g, 1,2 mmol) a 0°C. La solución se agitó durante 10 minutos. A esta solución se añadió el compuesto **2C**. La solución se agitó a t.a. durante 2 horas. La solución se diluyó con HCl conc. (0,5 ml), y se calentó a 60°C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con DMSO (5 ml) y MeOH (9 ml). El sólido se separó por filtración. Después, el filtrado se purificó por HPLC prep para proporcionar 12 mg del producto deseado: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,03 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,67-7,71 (m, 4H), 7,33-7,49 (m, 5H), 7,00 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,03 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,71-3,74 (m, 2H), 3,17-3,20 (m, 2H), 3,01-3,05 (m, 2H), 2,02 (m, 2H). MS (ESI(+)): 677 (M+H).

30

Ejemplo 32

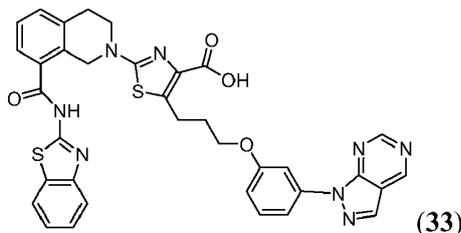
Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-(3-(4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazol-5-ilamino)propil)tiazol-4-carboxílico (32):



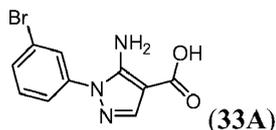
- 5 El compuesto del título **32** se aisló como un subproducto de la síntesis del compuesto **31**: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,02 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,59-7,61 (m, 2H), 7,33-7,49 (m, 5H), 6,80-6,82 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,03 (t, J = 5,98 Hz, 2H),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

Ejemplo 33

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

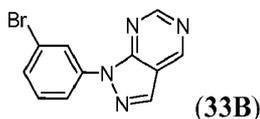


Etapa 1: Preparación de ácido 5-amino-1-(3-bromofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (33A):



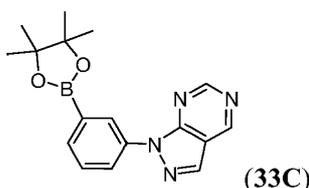
- 15 El compuesto **33A** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 21 sustituyendo el hidrocloreto de 4-bromofenilhidrazina por hidrocloreto 3-bromofenilhidrazina: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 12,13 (1 H, s), 7,74 (1 H, t), 7,70 (1 H, s), 7,57 - 7,62 (2 H, m), 7,49 (1 H, t), 6,41 (2 H, s).

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



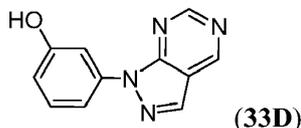
- 20 El compuesto **33B** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 21 sustituyendo el compuesto 21A por el compuesto 33A: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 9,49 (1 H, s), 9,20 (1 H, s), 8,71 (1 H, s), 8,51 (1 H, t), 8,25 - 8,30 (1 H, m), 7,55 - 7,63 (2 H, m).

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



El compuesto del título **33C** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 21 sustituyendo el compuesto **21B** por el compuesto **33B**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9,48 (1 H, s), 9,18 (1 H, s), 8,68 (1 H, s), 8,47 (1 H, d), 8,36 - 8,40 (1 H, m), 7,68 - 7,71 (1 H, m), 7,64 (1 H, t), 1,34 (12 H, s).

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



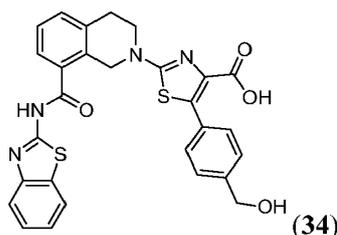
5 El compuesto del título **33D** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 21 sustituyendo el compuesto **21C** por el compuesto **33C**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9,86 (1 H, s), 9,46 (1 H, s), 9,16 (1 H, s), 8,64 (1 H, s), 7,72 (1 H, t), 7,67 - 7,70 (1 H, m), 7,38 (1 H, t), 6,80 (1 H, dd).

Etapa 5: Preparación del compuesto del título 33:

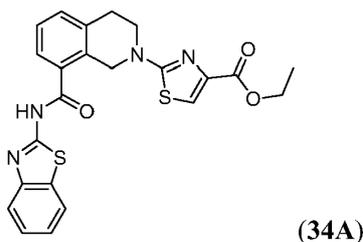
10 El compuesto del título **33** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 21 sustituyendo el compuesto **21D** por el compuesto **33D**: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,89 (1 H, s), 12,53 (1 H, s), 9,46 (1 H, s), 9,15 (1 H, s), 8,64 (1 H, s), 8,02 (1 H, d), 7,76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

15 Ejemplo 34

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

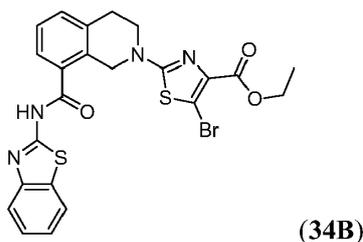


20 Etapa 1: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (**34A**):



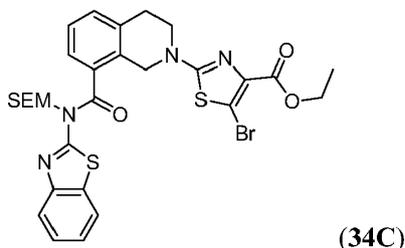
El compuesto **34A** se preparó de una forma similar a la síntesis de etapa 3 del ejemplo 1 sustituyendo el 2-clorotiazol-4-carboxilato de metilo por 2-clorotiazol-4-carboxilato etilo: MS (ESI(+)): 465 (M+H).

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



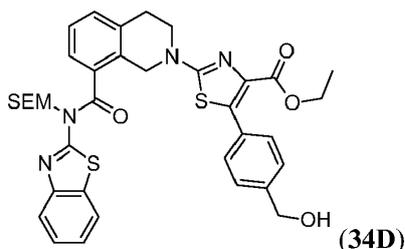
Al compuesto **34A** en acetonitrilo se añadió 1,05 eq de NBS. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 horas. Se separó el disolvente, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc 3:2 para proporcionar el producto deseado: MS (ESI(+)): 544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

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



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

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



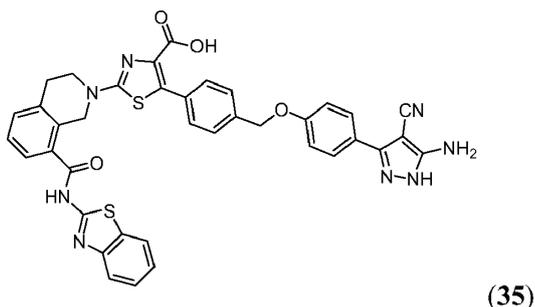
15 Una mezcla del compuesto **34C** (0,135 g, 0,2 mmol), ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (0,033 g, 0,22 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,012 g, 0,01 mmol) y CsF (0,091 g, 0,6 mmol) en DME (2 ml) y MeOH (1 ml) se calentó en condiciones de microondas (110°C, 20 minutos). La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hexanos: EtOAc 1:1 para proporcionar 0,085 g del producto deseado **34D**, que también era una mezcla de dos regioisómeros. MS (ESI(+)): m/z 701 (M+H).

Etapa 5: Preparación del compuesto del título 34:

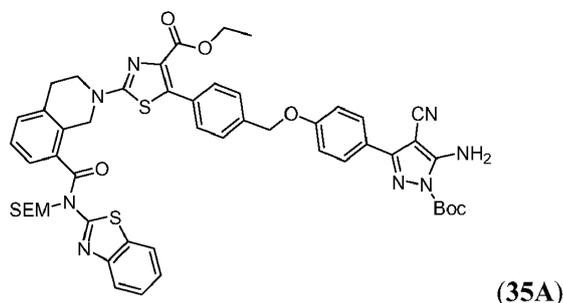
25 Al compuesto **34D** (0,14 g) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (2 ml) y MeOH (0,5 ml). La solución se agitó durante 1 hora a t.a., se concentró a presión reducida, y se añadió LiOH 1,0 N (2 ml) en 1,4-dioxano (2 ml). La solución se agitó a 60°C durante 1 hora, se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC Prep para proporcionar el producto deseado **34**: RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,02 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,29-7,49 (m, 8H), 4,90 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,78 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 5,98 Hz, 2H); MS (ESI(+)): m/z 543 (M+H).

Ejemplo 35

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



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



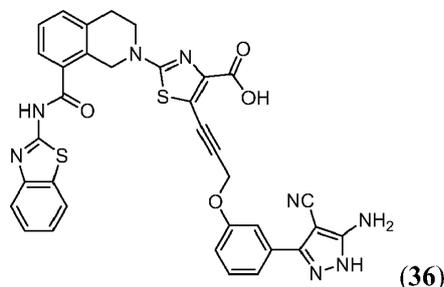
- 5 Una mezcla del compuesto **34D** (0,14 g, 0,2 mmol), PPh_3 (0,079 g, 0,3 mmol), y el compuesto **31F** (0,066 g, 0,022 mmol) se disolvió en THF (3 ml). La solución se enfrió a 0°C. A esta solución se añadió DBAD. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 horas. Se separó el disolvente, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hexanos:EtOAc 2:1 para dar 0,13 g del compuesto del título como una mezcla de dos isómeros inseparables. MS (ESI(+)): m/z 982 (M+NH₄-H₂O).

10 Etapa 2: Preparación del compuesto del título 35:

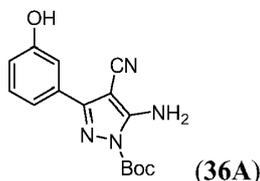
El compuesto del título **35** se preparó de una forma similar a la síntesis de ejemplo **34** sustituyendo el compuesto **34D** por el compuesto **35A**: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,02 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,68-7,74 (m, 3H), 7,37-7,49 (m, 9H), 7,12 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 4,90 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,79 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 5,83 Hz, 2H). MS (ESI(+)): m/z 725 (M+H).

15 Ejemplo 36

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

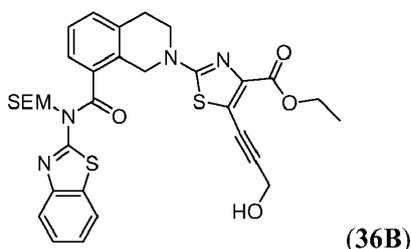


Etapa 1: Preparación de 5-amino-4-ciano-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (36A):



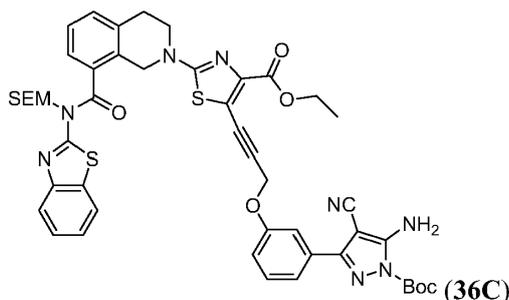
- 20 El compuesto **36A** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **31F** sustituyendo el ácido 4-(benziloxy)benzoico por ácido 3-(benziloxy)benzoico: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,70 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,25-7,32 (m, 3H), 6,86-6,89 (m, 1H), 1,60 (s, 9H). MS (ESI(+)): m/z 322 (M+Na).

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



5 Una mezcla del compuesto **34C** (0,38 g, 0,564 mmol), prop-2-in-1-ol (0,047 g, 0,846 mmol), CuI (0,011g, 0,056 mmol), Et₃N (1,57 ml, 11 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,02 g, 0,028 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 90°C durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂. El sólido se separó por filtración. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hexanos:EtOAc 3:2 para proporcionar 0,19 g del producto deseado **36B** como una mezcla de dos isómeros inseparables: MS (ESI(+)): m/z 649 (M+H).

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



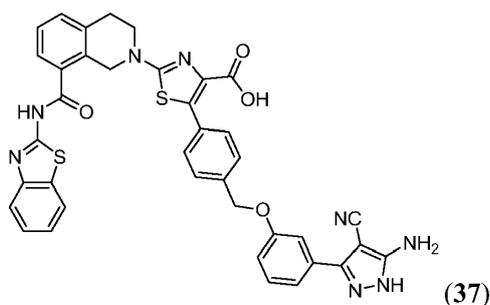
15 El compuesto **36C** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **35A** sustituyendo el compuesto **34D** y el compuesto **31F** por el compuesto **36B** y el compuesto **36A**, respectivamente como una mezcla de dos isómeros inseparables: MS (ESI(+)): m/z 932 (M+H).

Etapa 4: Preparación del compuesto del título 36:

20 El compuesto del título **36** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **34** sustituyendo el compuesto **34D** en la etapa 5 del ejemplo 34 por el compuesto **36C**: RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,03 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,66-7,68 (m, 1H), 7,35-7,48 (m, 8H), 5,08 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,70-3,73 (m, 2H), 3,46-3,49 (m, 2H), 3,05-3,07 (m, 2H). MS (ESI(+)): m/z 670 (M-H).

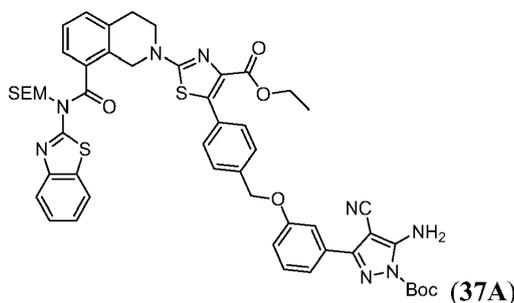
Ejemplo 37

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



25

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



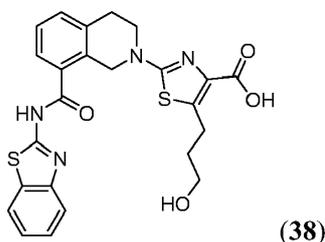
- 5 El compuesto del título **37A** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **35A** sustituyendo el compuesto **31F** por el compuesto **36A**, como una mezcla de dos isómeros inseparables: MS (ESI(+)): m/z 984 (M+H).

Etapa 2: Preparación del compuesto del título 37:

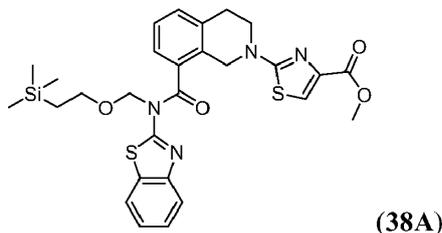
- 10 El compuesto del título **37** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **34** sustituyendo el compuesto **34D** por el compuesto **37A**: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,02 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,33-7,49 (m, 11H), 7,05-7,08 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,91 (s,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

Ejemplo 38

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

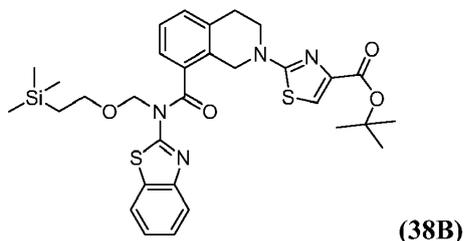


Etapa 1: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de metilo (38A):



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

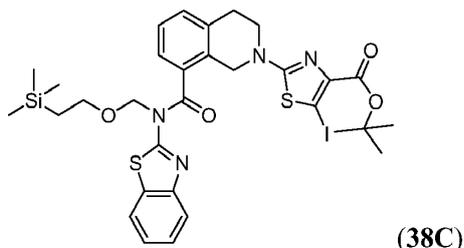
Etapa 2: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de *tert*-butilo (38B):



5 A una solución en agitación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de metilo (**38A**) (14 g, 24,1 mmol) en acetato de *t*-butilo (200 ml) se añadieron 2 ml de *t*-BuOK en THF (2 M) a vacío. Se añadieron 3x2 ml de *t*-BuOK a la solución en agitación a vacío para llevar la reacción hasta completarse. Después, la mezcla se acidificó hasta neutralidad y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos al 5% para proporcionar 3,5 g del producto deseado **38B**: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,29 (1H, m), 7,71 (1H, d), 7,62 (2H, m), 7,49 (2H, t), 7,34 (3H, m), 6,02 (2H, s), 5,20 (2H, s), 4,02 (2H, m), 3,71 (3H, m), 3,08 (2H, m), 1,59 (9H, t), 0,97 (2H, m), -0,09 (9H, m). MS (ESI(+)): m/z 623,0 (M+H).

10

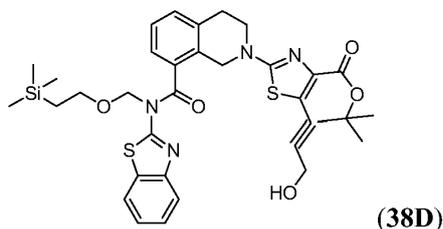
Etapa 3: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-yodotiazol-4-carboxilato de *tert*-butilo (38C):



15 A una solución de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de *tert*-butilo (**38B**) (2,2 g, 3,53 mmol) en DCM (30 ml) se añadió NIS (0,795g, 3,53mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos al 5% para proporcionar 2,6 g del producto deseado. LC/MS (APCI): m/z 749,2 (M+H).

20

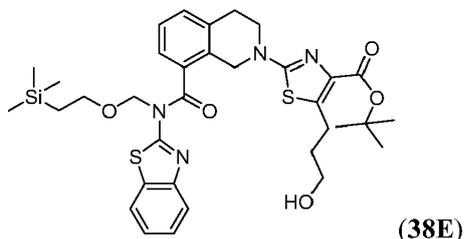
Etapa 4: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)tiazol-4-carboxilato de *tert*-butilo (38D):



25 A una solución de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-yodotiazol-4-carboxilato de *tert*-butilo (**38C**) (2,5 g, 3,34 mmol) y prop-2-in-1-ol (562 mg, 10 mmol) en THF (20 ml) se añadió Pd(Ph₃P)₄ (193 mg, 0,167 mmol), CuI (64 mg, 0,334 mmol), DIEA (863 mg, 6,7 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a t.a. durante la noche. La mezcla después se diluyó con DCM (400 ml) y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna en una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 5% en DCM para proporcionar 2,0 g (88%) del producto deseado: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,31 (1H, m), 7,72 (1H, d), 7,59 (1H, m), 7,49 (1H, d), 7,34 (3H, m), 6,01 (2H, s), 5,18 (2H, s), 4,53 (2H, d), 4,00 (2H, t), 3,74 (2H, t), 3,07 (2H, t), 1,61 (9H, s), 0,98 (2H, t), 0,01 (9H, m). MS (ESI(+)): m/z 677 (M+H).

30

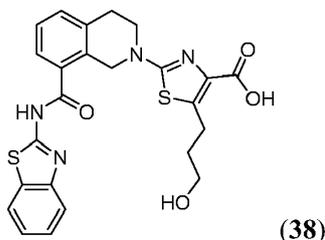
Etapa 5: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxi)propil)tiazol-4-carboxilato de *tert*-butilo (**38E**):



5 A una solución de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxi)prop-1-yl)tiazol-4-carboxilato de metilo (**38D**) (2,0 g, 3,96 mmol) en EtOAc (20 ml) se añadió PtO₂ (240 mg, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a t.a. en atmósfera de hidrógeno (balón) durante la noche. Después la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado **38E**: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,30 (1H, m), 7,71 (1H, d), 7,59 (1H, m), 7,49 (1H, m), 7,35 (3H, m), 6,00 (2H, s), 5,14 (2H, s), 3,95 (2H, m), 3,75 (2H, t), 3,63 (2H, m), 3,17 (2H, t), 3,07 (2H, t), 2,40 (1H, t), 1,89 (2H, m), 1,58 (9H, d), 0,98 (2H, t), 0,01 (9H, m). MS (ESI(+)): m/z 681 (M+H).

10

Etapa 6: Preparación del compuesto del título **38**:

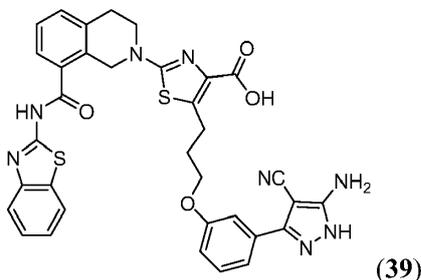


15 A una solución de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxi)propil)tiazol-4-carboxilato de *tert*-butilo (**38E**) (68 mg, 0,1 mmol) en DCM (2 ml) se añadió 2 ml de HCl 2 N en éter. La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. Se añadió MeOH (0,5 ml) a la mezcla para disolver los sólidos. La mezcla se agitó a t.a. durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de una sal de HCl: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8,03 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,41 (5H, m), 4,83 (2H, s), 3,73 (4H, t), 3,50 (2H, t), 3,41 (2H, t), 3,04 (4H, t), 1,69 (2H, m). MS (ESI(+)): m/z 495 (M+H).

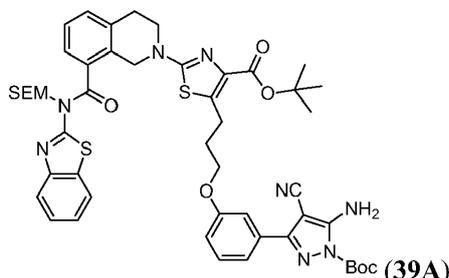
20

Ejemplo 39

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



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



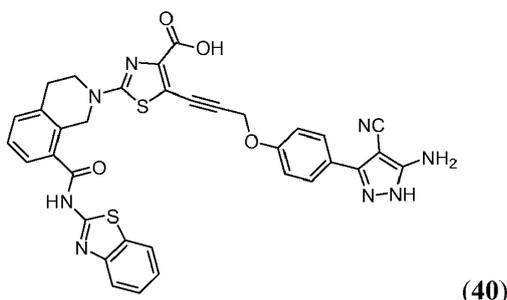
- 5 El compuesto del título **39A** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **35A** sustituyendo el compuesto **34D** y el compuesto **31F** por el compuesto **38E** y el compuesto **36A**, respectivamente como una mezcla de dos isómeros inseparables: MS (ESI(+)): 934 (M+H).

Etapa 2: Preparación del compuesto del título 39:

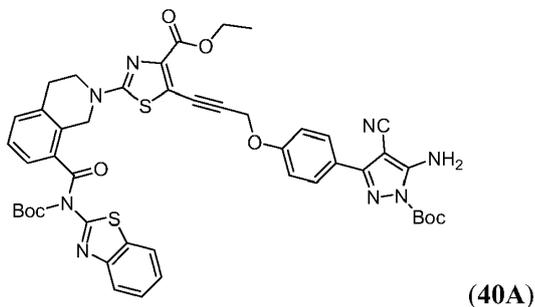
- 10 El compuesto del título **39** se preparó de una forma similar al procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 34 sustituyendo el compuesto **34D** por el compuesto **39A**: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,03 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,65-7,67 (m, 2H), 7,32-7,49 (m, 6H), 6,94-6,96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

Ejemplo 40

- 15 Síntesis de ácido 5-(3-(4-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)prop-1-inil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (40):



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



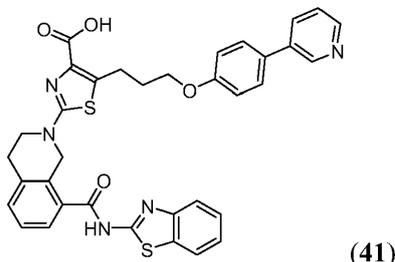
- 20 El compuesto **40A** se preparó de una forma similar a la síntesis descrita en la etapa 1 del ejemplo 35 sustituyendo el compuesto **34D** por el compuesto **36B** como una mezcla de dos isómeros inseparables: MS (ESI(+)): m/z 932 (M+H).

Etapa 2: Preparación del compuesto del título 40:

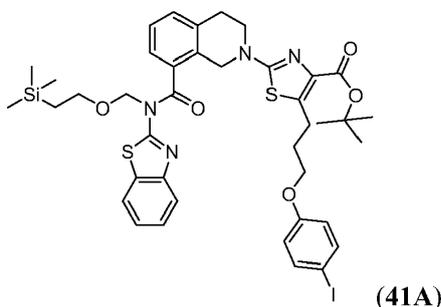
- 25 El compuesto del título **40** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **34** sustituyendo el compuesto **34D** por el compuesto **40A**: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,03 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,60-7,80 (m, 5H), 7,34-7,50 (m, 6H), 7,32-7,49 (m, 6H), 7,12 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,10 (s,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

Ejemplo 41

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



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



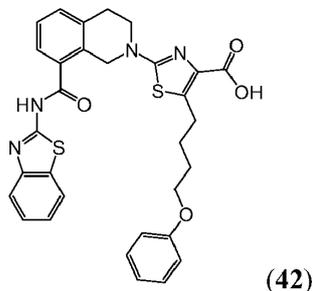
- 10 A una solución de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxipropil)tiazol-4-carboxilato de *tert*-butilo (92 mg, 0,135 mmol), trifenilfosfina (35,4 mg, 0,135 mmol) y 4-yodofenol (29,7 mg, 0,135 mmol) en THF (2 ml) se añadió DBAD (32 mg, 0,135 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 horas. El análisis por LC/MS mostró el producto esperado como un solo pico. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos al 3% para proporcionar 110 mg (92%) del producto deseado: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,30 (1H, m), 7,72 (1H, d), 7,54 (4H, m), 7,34 (3H, m), 6,67 (2H, d), 6,00 (2H, s), 5,14 (2H, s), 3,96 (4H, m), 3,75 (2H, t), 3,22 (2H, t), 3,06 (2H, t), 2,13 (2H, m), 1,59 (9H, s), 0,97 (2H, t), 0,01 (9H, m). MS (ESI(+)): m/z 833 (M+H).
- 15

Etapa 2: Preparación del compuesto del título 41:

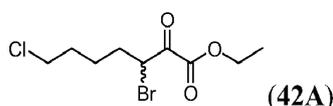
- 20 A una mezcla de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-yodofenoxi)propil)tiazol-4-carboxilato de *tert*-butilo (20 mg, 0,023 mmol) y ácido piridina-3-borónico (41A) (2,83 mg, 0,23 mmol) en DME/MeOH (2:1, 3 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (1,37 mg, 0,115 μmol), y CsF (12 mg, 0,069 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 30 minutos calentando con microondas (Smith Synthesizer). La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc en hexanos al 5% para proporcionar 17 mg (90%) del producto, que se desprotegió inmediatamente usando el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 38 para dar el compuesto del título 41: RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,15 (1H, s), 8,77 (1H, d), 8,71 (1H, d), 8,02 (1H, d), 7,98 (1H, m), 7,80 (2H, d), 7,67 (1H, d), 7,41 (5H, m), 7,10 (2H, d), 4,84 (2H, m), 4,07 (2H, m), 3,73 (2H, m), 3,21 (4H, m), 3,04 (2H, t), 2,06 (2H, m). MS (ESI(+)): m/z 648 (M+H).
- 25

Ejemplo 42

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

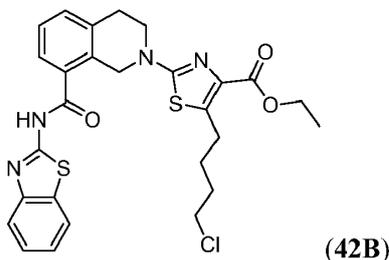


5 Etapa 1: Preparación de 3-bromo-7-cloro-2-oxoheptanoato de etilo (42A):



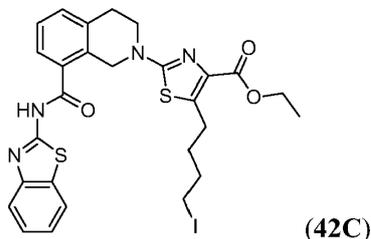
El compuesto del título **42A** se preparó sustituyendo el 6-cloro-2-oxohexanoato de etilo en la etapa 1 del ejemplo 2 por 7-cloro-2-oxoheptanoato de etilo: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,18 (1 H, dd), 4,29 (2 H, q), 3,66 (2 H, t), 2,03 (1 H, m), 1,90 (1 H, m), 1,78 (2 H, m), 1,63 (1 H, m), 1,48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

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



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

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



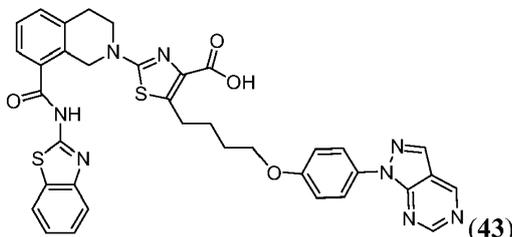
20 El compuesto del título **42C** se preparó sustituyendo el compuesto **2B** en la etapa 3 del ejemplo 2 por el compuesto **42B**: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,89 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,66 (1 H, d), 7,41 (4 H, m), 4,82 (2 H, s), 4,19 (2 H, q), 3,72 (2 H, t), 3,27 (2 H, t),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

Etapa 4: Preparación del compuesto del título 42:

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

Ejemplo 43

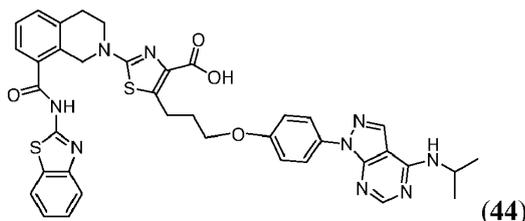
Síntesis de ácido 5-(4-(4-(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)fenoxi)butil)-2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisquinolin-2(1*H*)-il)tiazol-4-carboxílico (43):



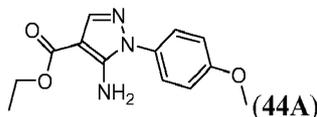
- 5 El compuesto del título **43** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 21 sustituyendo el compuesto **2C** por el compuesto **42C**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 12,87 (1 H, s), 9,45 (1 H, s), 9,10 (1 H, s), 8,61 (1 H, s), 7,92 - 8,10 (3 H, m), 7,78 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,42 - 7,48 (2 H, m), 7,31 - 7,41 (2 H, m), 7,07 - 7,16 (2 H, m), 4,83 (2 H, s), 4,05 (2 H, t), 3,73 (2 H, t), 3,12 (2 H, t), 3,03 (2 H, t), 1,68 - 1,83 (4 H, m). LCMS (APCI) 703 (M+H).

10 Ejemplo 44

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

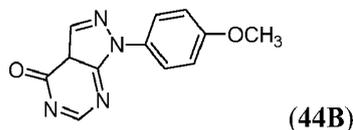


Etapa 1: Preparación de 5-amino-1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (44A)



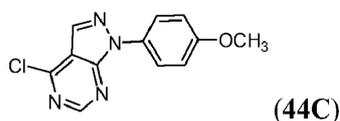
- 15 Una mezcla de (Z)-2-ciano-3-etoxiacrilato de etilo (9,64 g, 57,0 mmol), hidrocloreto de 4-metoxifenilhidrazina (9,95 g, 57,0 mmol) y Na₂CO₃ (6,04 g, 57,0 mmol) en EtOH (480 ml) se calentó a reflujo durante 5 h y se agitó durante la noche a t.a. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró y precipitó un sólido. El precipitado se recogió y se lavó con MeOH y se lavó con agua extensamente. El sólido pálido se secó para proporcionar el producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 7,65 (1 H, s), 7,42 (2 H, d), 7,07 (2 H, d), 6,15 (2 H, s), 4,14 - 4,26 (2 H, m), 3,81 (3 H, s), 1,27 (3 H, t).

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



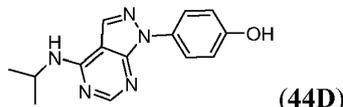
- 25 Una mezcla del compuesto **44A** (7 g, 26,8 mmol) y formamida (64,1 ml, 1607 mmol) se calentó a 180°C durante la noche y se enfrió. Se recogió el precipitado, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 12,35 (1 H, s), 8,28 (1 H, s), 8,15 (1 H, s), 7,85 - 7,93 (2 H, m), 7,09 - 7,14 (2 H, m), 3,82 (3 H, s).

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



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

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



5

A una mezcla del compuesto **44C** (388 mg, 1,48 mmol) y propan-2-amina (0,14 ml, 1,63 mmol) en THF (10 ml) se añadió TEA (0,456 ml, 3,27 mmol). La mezcla resultante se agitó a 30°C durante la noche y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida, y se secó. Al material bruto se añadió yodotrimetilsilano (1,0 ml, 7,06 mmol) en tetrametilsulfona (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche. La reacción se vertió lentamente en hielo-agua (5 ml). El precipitado se recogió, se lavó con agua, y se purificó por HPLC de fase inversa (fase móvil: acetonitrilo en solución acuosa de TFA al 0,1% al 0% - 50% durante 40 minutos) para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9,68 (1 H, s, ancho), 8,55 (1 H, s, ancho), 8,39 (1 H, s), 8,35 (1 H, s), 7,82 (2 H, d), 6,88 - 6,94 (2 H, m), 4,34 - 4,46 (1 H, m), 1,28 (6 H, d)

10

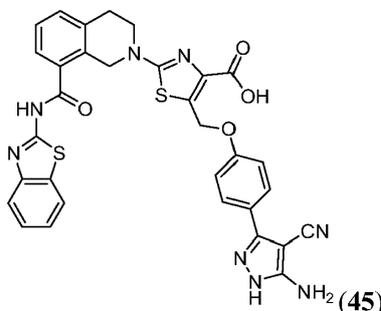
15 Etapa 5: Preparación del compuesto del título 44:

El compuesto del título **44** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 21 sustituyendo el compuesto **21D** por el compuesto **44D**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,87 (1 H, s), 8,45 (1 H, s), 8,39 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 8,01 (1 H, d), 7,98 (2 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,65 - 7,73 (2 H, m), 7,43 - 7,49 (2 H, m), 7,32 - 7,41 (2 H, m), 7,07 (2 H, d), 4,84 (2 H, s), 4,09 - 4,20 (1 H, m), 4,04 (2 H, t), 3,73 (2 H, t), 3,20 (2 H, t), 3,03 (2 H, t), 2,00 - 2,08 (2 H, m), 1,28 (3 H, s), 1,27 (3 H, s). LCMS (APCI): m/z 746 (M+H).

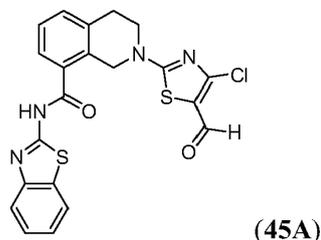
20

Ejemplo 45

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



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

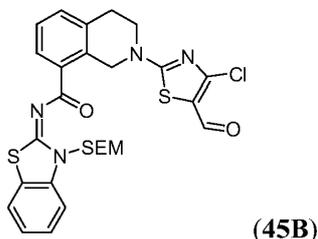


Una mezcla del compuesto **1B** (3,82 g, 10 mmol), 2,4-diclorotiazol-5-carbaldehído (1,82 g, 10 mmol), y Cs₂CO₃ (9,77 g, 30 mmol) en DMA (30 ml) se calentó a 60°C durante 8 horas, se enfrió a t.a. y después se vertió en agua (500 ml). El sólido se recogió por filtración y se secó en un horno a vacío durante la noche (60°C) para proporcionar 4,2 g del producto deseado (**45A**): RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 12,66 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,58 Hz, 1H), 7,40-7,49 (m, 3 H), 7,33-7,36 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,82 (t, J = 5,92 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 6,16 Hz, 2H). MS (ESI(+)): m/z 455 (M+H).

30

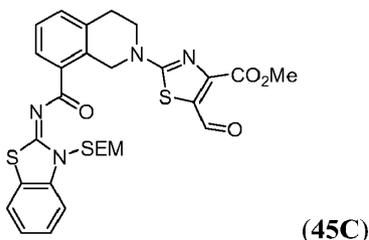
ES 2 544 452 T3

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



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

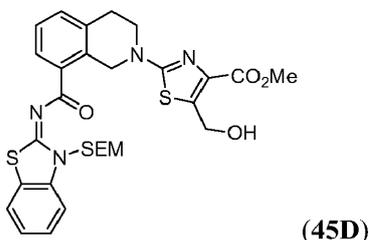
10 Etapa 3: (E)-5-formil-2-(8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de metilo (45C):



15 El compuesto **45B** (4,6 g, 7,86 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió a Pd-dppf (0,288 g, 0,393 mmol) y NEt₃ (2,191 ml, 15,72 mmol) en una botella de presión de acero inoxidable de 250 ml. La mezcla se presurizó con CO (4,2 kg/cm² (60 psi)), y se agitó a 100°C durante 7 h. El sólido se separó por filtración y después el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hexanos: EtOAc 3:1 para proporcionar 4,45 g del producto deseado **45C**: RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 10,16 (s, 1H), 8,27 (d, J = 6,74 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,14 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,33 Hz, 1H), 7,53-7,56 (m, 1H), 7,37-7,42 (m, 3H), 6,01 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,85-3,88 (m, 5H), 3,66-3,71 (m, 2H), 3,09 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 0,85-0,91 (m, 2H), -0,19 (s, 9H). MS (ESI(+)): m/z 609 (M+H).

20

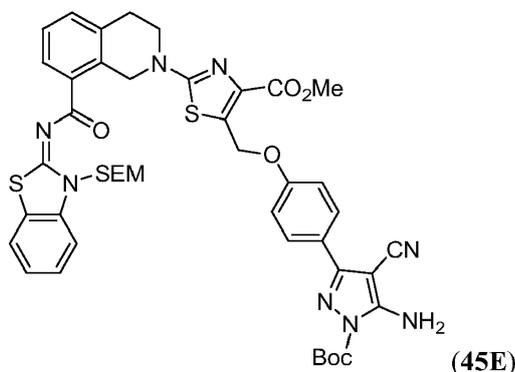
Etapa 4: Preparación de (E)-5-(hidroximetil)-2-(8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de metilo (45D):



25 Al compuesto **45C** (2,08 g, 3,42 mmol) en MeOH (50 ml) y THF (20 ml) se añadió NaBH₄ (0,259 g, 6,83 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 2 horas. Se separó el disolvente, y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. Se aisló la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con hexanos:EtOAc 1:1 para proporcionar 1,86 g del producto deseado: RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 8,24-8,26 (m, 1H), 7,94 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,34-7,42 (m, 3H), 6,00 (s, 2H), 5,77 (t, J = 5,52 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,83 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 3,67-3,75 (m, 7H), 3,03 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 0,87-0,91 (m, 2H), -0,18 (s, 9H). MS (ESI(+)): m/z 611 (M+H).

30

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



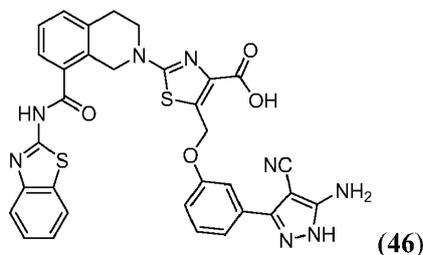
- 5 El compuesto **45E** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **35A** sustituyendo el compuesto **34D** por el compuesto **45D** en la etapa 1 del ejemplo 35: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,24 (dd, J = 7,52, 1,38 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,34-7,43 (m, 3H), 7,10-7,14 (m, 2H), 6,00 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,66-3,70 (m, 2H), 3,04 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 0,85-0,89 (m, 2H), -0,20 (s, 9H). MS (ESI(+)): m/z 892 (M+NH₄-H₂O).

- 10 Etapa 6: Preparación del compuesto del título 45:

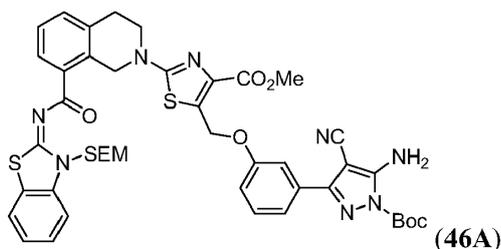
El compuesto del título **45** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **34** sustituyendo el compuesto **34D** por el compuesto **45E**: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,02 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,59-7,71 (m, 3H), 7,33-7,48 (m, 4H), 7,05 (d, J = 7,59 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,77-4,86 (m, 4H), 3,74 (t, J = 5,68 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 5,83 Hz, 2H). MS (ESI(+)): m/z 647 (M-H).

- 15 Ejemplo 46

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



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



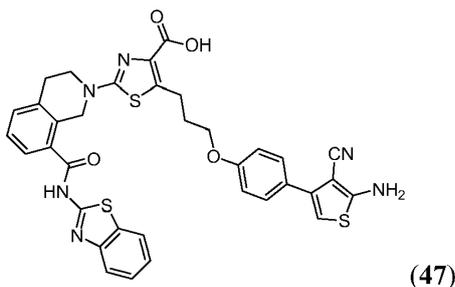
- 25 El compuesto del título **(46A)** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **35A** sustituyendo el compuesto **34D** y el compuesto **31F** por el compuesto **45D** y el compuesto **36A**, respectivamente, en la etapa 1 del ejemplo 35: LCMS (ESI(+)): m/z 892 (M+NH₄-H₂O).

Etapa 2: Preparación del compuesto del título 46:

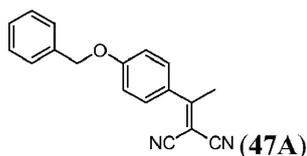
El compuesto del título **46** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **34** sustituyendo el compuesto **34D** por el compuesto **46A** en la etapa 5 del ejemplo 34: RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 12,83 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,32 Hz,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

Ejemplo 47

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

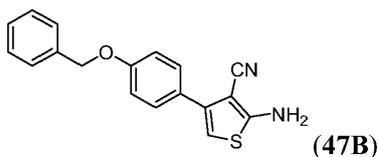


10 Etapa 1: Preparación de 2-(1-(4-(benciloxi)fenil)etiliden)malononitrilo (47A):



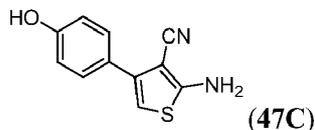
Se añadió hexametildisilazano (2,50 ml, 1,937 g, 12,0 mmol) a 1-(4-(benciloxi)fenil)etanonona (2,263 g, 10 mmol) en ácido acético (6 ml) a una velocidad para mantener la temperatura inferior por debajo de 74°C. Tras completar la adición, se añadió a la solución malononitrilo (1,32 g, 20 mmol) en ácido acético (6 ml). La reacción se calentó a 90°C durante 12 horas. Después de enfriar, la reacción se vertió en hielo/agua, se extrajo con EtOAc, se secó, y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto. El sólido se trituro con EtOAc/hexanos 1:9 para proporcionar 2,74 g del producto deseado. RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 7,72-7,75 (m, 2H), 7,35-7,49 (m, 5H), 7,18-7,21 (d, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,61 (s, 3H). MS (ESI(+)): m/z 291 (M+NH $_4$).

Etapa 2: Preparación de 2-amino-4-(4-(benciloxi)fenil)tiofeno-3-carbonitrilo (47B):



A una mezcla del compuesto **47A** (2,74 g, 9,99 mmol) y azufre (0,374 g, 11,99 mmol) en THF (20 ml) se añadió bicarbonato sódico (0,839 g, 9,99 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. Se aisló la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO $_4$, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con hexanos: EtOAc 3:1 para proporcionar 2,42 g del producto deseado: RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 7,33-7,48 (m, 7H), 7,19 (s, 2H), 7,07 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,14 (s, 2H). MS (ESI(+)): m/z 307 (M+H).

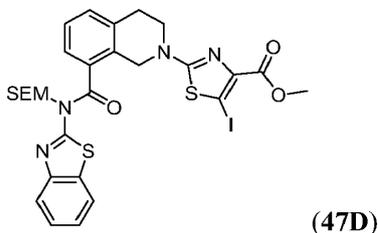
Etapa 3: Preparación de 2-amino-4-(4-hidroxifenil)tiofeno-3-carbonitrilo (47C):



Al compuesto **47B** (1,1 g, 3,59 mmol) en DCM (80 ml) se añadió BBr $_3$ 1,0 M (36 ml, 36 mmol) en DCM a t.a. Se formó un precipitado tras la adición y desapareció gradualmente después de agitar a t.a. durante 2 horas. Se separó el disolvente, y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. Se aisló la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO $_4$, se filtraron, y se

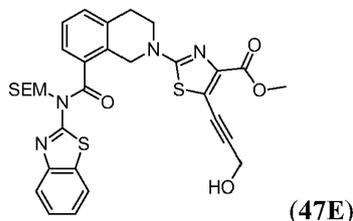
concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con hexanos:EtOAc 3:2 para proporcionar 0,65 g del producto deseado **47C**: RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 9,58 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 7,15 (s, 2H), 6,80 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 6,34 (s, 1H); MS (ESI(+)): m/z 217 (M+H).

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



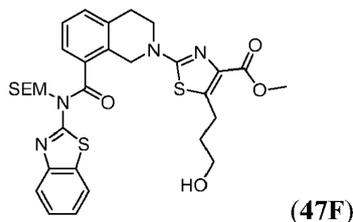
El compuesto **47D** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **34C** sustituyendo el compuesto **34B** por el compuesto **8C** en la etapa 3 del ejemplo 34: APCI (+)/LC/MS: 707 (M+H).

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



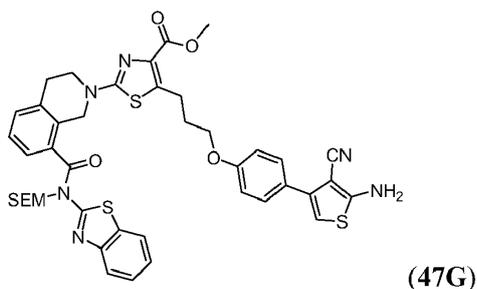
El compuesto **47E** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **36B** sustituyendo el compuesto **34C** por el compuesto **47D** en la etapa 2 del ejemplo 34: LCMS (APCI): m/z 635 (M+H).

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



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

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



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

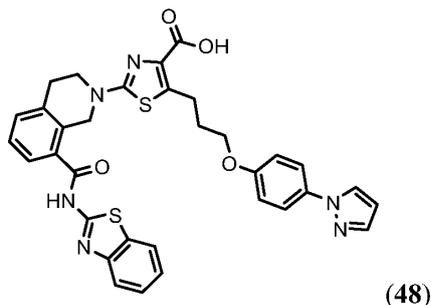
Etapa 8: Preparación del compuesto del título 47H:

El compuesto del título **47H** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **34** sustituyendo el compuesto **34D** por el compuesto **47G**: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 7,95 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6,75 Hz, 1H), 7,26-7,44 (m, 6H), 6,87-6,90 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,94 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,64-3,67 (m, 2H), 3,10-3,13 (m, 2H), 2,96 (t, J = 5,83 Hz, 2H), 1,93-1,96 (m, 2H). MS (ESI(+)): m/z 693 (M+H).

5

Ejemplo 48

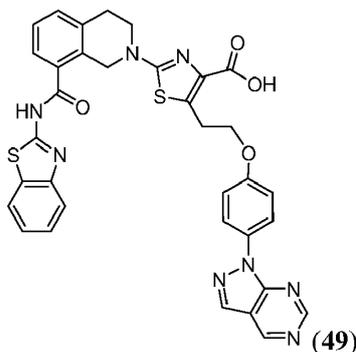
Síntesis de ácido 5-(3-(4-(1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)tiazol-4-carboxílico (48):



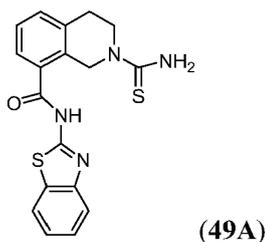
- 10 El compuesto del título **48** se preparó sustituyendo el fenol en la etapa 4 en el ejemplo 2 por 4-(1*H*-pirazol-1-il)fenol. El producto intermedio de alquilación no se aisló antes de la hidrólisis del éster. Después de precipitar el producto deseado, el sólido se purificó por HPLC (la HPLC de fase inversa preparativa se llevó a cabo en un sistema de HPLC Gilson automático, usando un cartucho RP18 prep SymmetryPrep Shield, 250 mm × 21,20 mm d.i., 10 μm, y un caudal de 25 ml/min; λ = 214, 245 nm; fase móvil A, TFA al 0,1% en H₂O; fase móvil B, CH₃CN; gradiente lineal 0-90% de B en 40 minutos) para proporcionar el compuesto del título **48** con 29% de rendimiento: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,89 (1 H, s), 8,35 (1 H, d), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,69 (4 H, m), 7,42 (4 H, m), 7,02 (2 H, m), 6,49 (1 H, m), 4,84 (2 H, s), 4,02 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,19 (2 H, t), 3,03 (2 H, t), 2,02 (2 H, m). MS (ESI(+)): m/z 637 (M+H).
- 15

Ejemplo 49

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



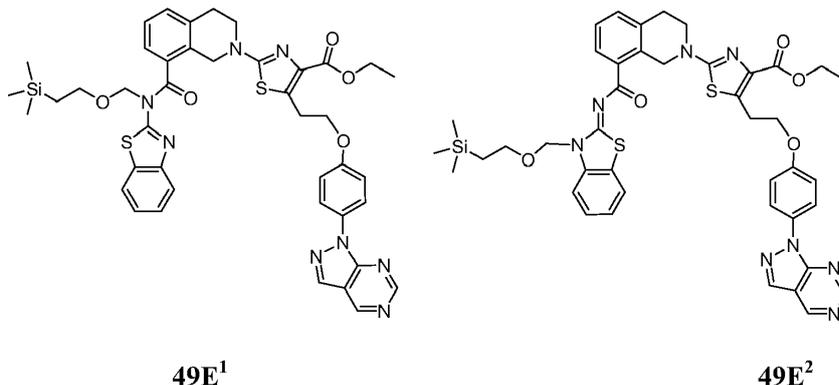
Etapa 1: Preparación de N-(benzo[*d*]tiazol-2-il)-2-carbamotioil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida (49A):



- 25 A una mezcla del compuesto **1B** (3,25 g, 8,50 mmol) en DMF (50 ml) se añadió TEA (4,71 ml, 34,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos y se añadió di(1*H*-imidazol-1-il)metanotona (1,818 g, 10,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a durante 30 minutos. Se añadió amoníaco (7 N en MeOH) (48,6 ml, 340 mmol) y la mezcla

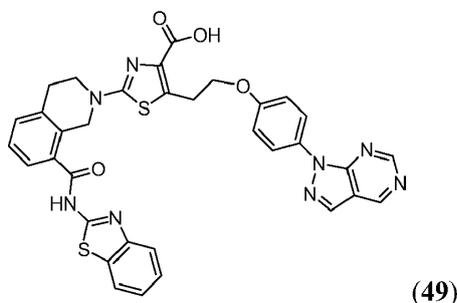
y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en DCM de 0% al 25% para proporcionar los compuestos deseados **49D¹** y **49D²**: LCMS (APCI): m/z 639 (M+H).

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



- 10 El compuesto 21D (27,8 mg, 0,131 mmol) se disolvió en THF (1,5 ml) por calentamiento. La solución se enfrió a t.a. y después se añadieron los compuestos **49D¹** y **49D²** (55,7 mg, 0,087 mmol) y trifenilfosfina (11,43 mg, 0,044 mmol), seguido de la adición de (*E*)-diazeno-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo (10,04 mg, 0,044 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH al 2%, HCl al 5%, y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en DCM de 0 al 25% para proporcionar los compuestos deseados **49E¹** y **49E²**: LCMS (APCI): m/z 834 (M+H).
- 15

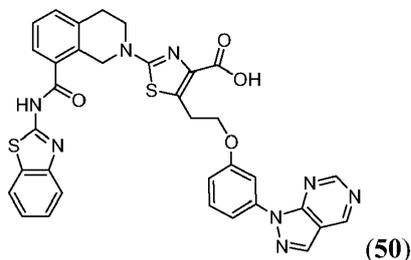
Etapa 6: Preparación de ácido 5-(2-(4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)etil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (**49**):



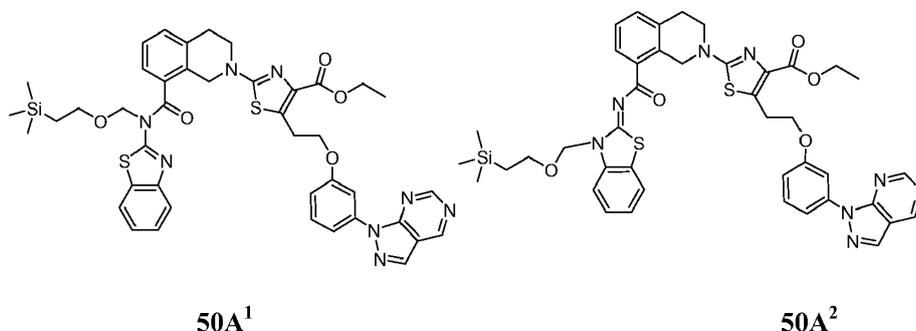
- 20 A una solución del compuesto **49E¹** y el compuesto **49E²** (100 mg, 0,120 mmol) en DCM (5 ml) se añadió HCl 2 N en éter (0,60 ml, 1,20 mmol). La reacción se agitó 15 minutos y se concentró a presión reducida. Al material bruto se añadió NaOH al 10% (0,17 ml, 0,427 mmol) y agua (5 ml) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml) y se calentó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se acidificó con HCl y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó para proporcionar el producto deseado **49**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,87 (1 H, s), 9,44 (1 H, s), 9,09 (1 H, s), 8,60 (1 H, s), 7,97 - 8,02 (3 H, m), 7,77 (1 H, d), 7,66 (1 H, d), 7,28 - 7,47 (4 H, m), 7,13 - 7,17 (2 H, m), 4,84 (2 H, s), 4,23 (2 H, t), 3,75 (2 H, t), 3,53 (2 H, t), 3,04 (2 H, t). LCMS (APCI): m/z 675 (M+H).
- 25

Ejemplo 50

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



- 5 Etapa 1: Preparación de 5-(2-(3-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)etil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (50A¹); y (Z)-5-(2-(3-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)etil)-2-(8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (50A²):



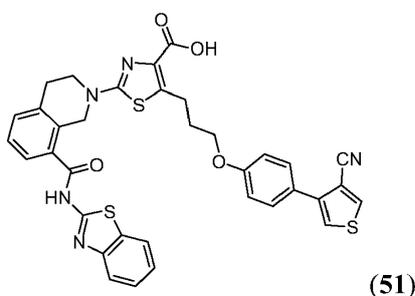
- 10 Los compuestos **50A¹** y **50A²** se prepararon usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 49 sustituyendo el compuesto **21D** por el compuesto **33D**: LCMS (APCI): m/z 834 (M+H).

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

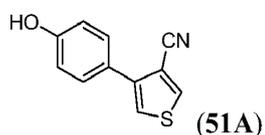
- 15 El compuesto **50** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 49 sustituyendo el compuesto **49E¹** y el compuesto **49E²** por el compuesto **50A¹** y el compuesto **50A²**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,84 (1 H, s), 9,44 (1 H, s), 9,14 (1 H, s), 8,62 (1 H, s), 8,01 (1 H, d), 7,76 - 7,84 (3 H, m), 7,66 (1 H, d), 7,32 - 7,50 (5 H, m), 6,98 (1 H, dd), 4,84 (2 H, s), 4,25 (2 H, t), 3,73 (2 H, t), 3,54 (2 H, t), 3,03 (2 H, t). LCMS (APCI): m/z 675 (M+H).

Ejemplo 51

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



Etapa 1: Preparación de 4-(4-hidroxifenil)tiofeno-3-carbonitrilo (51A):



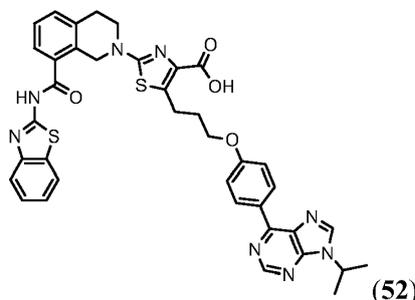
El compuesto **51A** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **34D** sustituyendo el compuesto **34C** y el ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico por 4-bromotiofeno-3-carbonitrilo y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, respectivamente: RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 9,68 (s,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

5 Etapa 2: Preparación del compuesto del título 51:

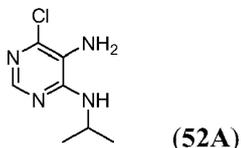
Al compuesto **51A** (0,095 g, 0,015 mmol) en DMF (4 ml) se añadió hidruro sódico al 60% (0,036 g, 0,9 mmol) a 0°C. La solución se agitó durante 10 minutos. A esta solución se añadió el compuesto 2C. La solución se agitó a t.a. durante 2 horas. La reacción se inactivó con MeOH (1 ml). Se añadió HCl conc.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

Ejemplo 52

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

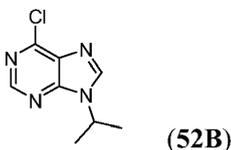


Etapa 1: Preparación de 6-cloro-N4-isopropilpirimidina-4,5-diamina (52A):



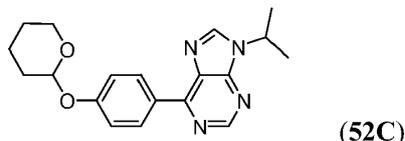
20 Se combinaron 4,6-dicloropirimidin-5-amina (492 mg, 3 mmol), propan-2-amina (284 μl , 3,3 mmol) y Et_3N (836 μl , 6 mmol) y se calentaron a temperatura de reflujo. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 días y cada día se añadió isopropilamina (0,77 ml, 9 mmol) adicional. La mezcla de reacción se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

25 Etapa 2: Preparación de 6-cloro-9-isopropil-9H-purina (52B):



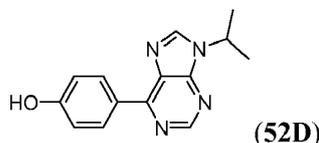
30 Se combinaron el compuesto **52A** (268 mg, 1,44 mmol), ortoformiato de trietilo (2,4 ml, 14,36 mmol) y ácido para-toluenosulfónico (27,3 mg, 0,144 mmol) y se calentaron a 115°C durante la noche. La precipitación se produjo al enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título **52B**: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,81 (1 H, s), 8,78 (1 H, s), 4,89 (1 H, m), 1,58 (6 H, d).

Etapa 3: Preparación de 9-isopropil-6-(4-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)fenil)-9H-purina (52C):



5 El compuesto **52B** (165 mg, 0,84 mmol) en tolueno (5 ml) se trató secuencialmente con ácido 4-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)fenilborónico (280 mg, 1,26 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (48,6 mg, 0,042 mmol) y carbonato sódico (2 N ac.) (1,26 ml, 2,52 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH en CH₂Cl₂ de 0 a 5%: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,92 (1 H, s), 8,83 (2 H, m), 8,74 (1 H, s), 7,22 (2 H, m), 5,63 (1 H, t), 4,92 (1 H, septete), 3,79 (1 H, ddd), 3,60 (1 H, m), 1,82 (4 H, m), 1,60 (6 H, d), 1,55 (2 H, m).

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



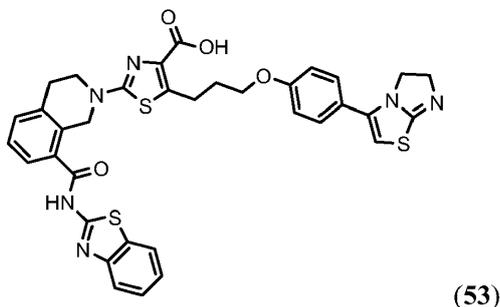
15 El compuesto **52C** (149 mg, 0,44 mmol) en dioxano (3 ml) se trató con HCl (4 N en dioxano) (0,55 ml, 2,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se secó para dar un sólido gris claro **52D** con 94% de rendimiento: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,16 (1 H, s), 8,90 (1 H, s), 8,76 (1 H, m), 8,73 (2 H, m), 6,97 (2 H, m), 4,91 (1 H, septete), 1,60 (6 H, d).

Etapa 5: Preparación del compuesto del título 52:

20 El compuesto del título **52** se preparó sustituyendo el fenol en la etapa 4 del ejemplo 2 por el compuesto **52D**. El producto intermedio de alquilación se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en CH₂Cl₂ de 0 a 60%. El resto del procedimiento seguía la etapa 4 del ejemplo 2: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,89 (1 H, s), 8,89 (1 H, s), 8,81 (2 H, d), 8,72 (1 H, s), 8,00 (1 H, d), 7,77 (1 H, d), 7,65 (1 H, d), 7,45 (2 H, m), 7,35 (2 H, m), 7,11 (2 H, d), 4,90 (1 H, m), 4,83 (2 H, s), 4,09 (2 H, m), 3,71 (2 H, m), 3,20 (2 H, m), 3,02 (2 H, m), 2,04 (2 H, m), 1,59 (6 H, d). MS (ESI(+)) m/e 731 (M+H).

Ejemplo 53

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

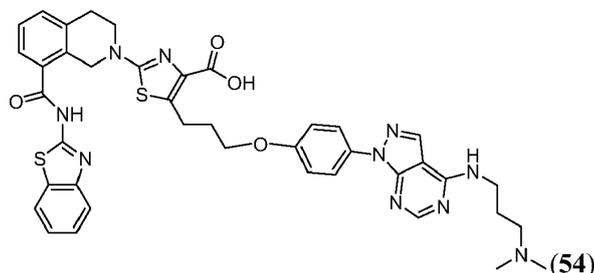


30 El compuesto del título **53** se preparó sustituyendo el fenol en la etapa 4 del ejemplo 2 por 4-(5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-3-il)fenol, HBr. El producto intermedio de alquilación se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos del 5 al 60 %. El procedimiento se siguió como se describe en la etapa 4 del ejemplo 2, excepto que la hidrólisis del éster se llevó a cabo a temperatura ambiente: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,89 (1 H, s), 12,57 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,68 (1 H, d), 7,42 (6 H, m), 7,03 (2 H, d), 6,75 (1 H, s), 4,83 (2 H, s), 4,39 (2 H, m), 4,23 (2 H, m), 4,04 (2 H, t), 3,73 (2 H, t), 3,19 (2 H, t), 3,03 (2 H, t), 2,03 (2 H, m). MS (ESI(+)) m/e 695 (M+H).

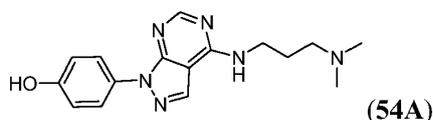
35

Ejemplo 54

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



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



10 El compuesto del título **54A** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 44 sustituyendo la isopropilamina por dimetilaminopropilamina: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9,54 (1 H, s), 8,63 (1 H, t), 8,36 (1 H, s), 8,31 (1 H, s), 7,85 (2 H, d), 6,92 (2 H, d), 3,60 (2 H, q), 3,12 - 3,18 (2 H, m), 2,80 (6 H, s), 1,95 - 2,03 (2 H, m).

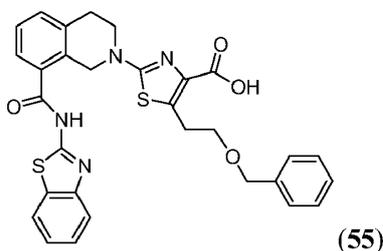
Etapa 2: Preparación del compuesto del título 54:

15 A una solución del compuesto **54A** (160mg, 0,512 mmol) en DMF (5 ml) se añadió hidruro sódico (102 mg, 2,56 mmol) (60%). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se añadió el compuesto del ejemplo 2C (194 mg, 0,307 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y se añadieron metanol (3 ml), NaOH al 10% (3 ml) y agua (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche, se acidificó con TFA y se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de DMSO-metanol y se purificó por HPLC de fase inversa (fase móvil: acetonitrilo en solución acuosa de TFA al 0,1% al 0% - 55% durante 60 min) para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,84 (1 H, s), 9,34 (1 H, s), 8,53 (1 H, t), 8,36 (1 H, s), 8,32 (1 H, s), 7,96 - 8,03 (3 H, m), 7,78 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,42 - 7,49 (2 H, m), 7,32 - 7,41 (2 H, m), 7,05 - 7,10 (2 H, m), 4,84 (2 H, s), 4,04 (2 H, t), 3,73 (2 H, t), 3,60 (2 H, q), 3,12 - 3,26 (4 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,80 (6 H, s), 1,93 - 2,08 (4 H, m). LCMS (APCI) m/e 789 (M+H).

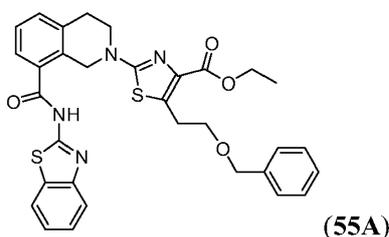
20

Ejemplo 55

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



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



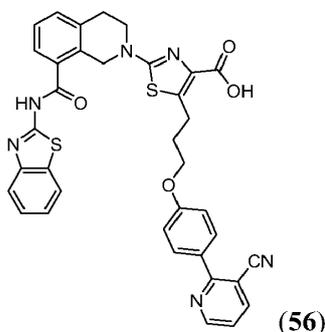
El compuesto **55A** se preparó usando la misma secuencia descrita para la etapa 2 del ejemplo 49 sustituyendo el 3-(terc-butildimetilsililoxi)propanal por 3-(benciloxi)propanal: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,88 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,66 (1 H, d), 7,43 - 7,51 (2 H, m), 7,33 - 7,41 (2 H, m), 7,26 - 7,30 (4 H, m), 7,16 - 7,23 (1 H, m), 4,82 (2 H, s), 4,46 (2 H, s), 4,17 (2 H, q), 3,73 (2 H, t), 3,61 (2 H, t), 3,26 - 3,30 (2 H, m), 3,04 (2 H, t), 1,18 (3 H, t); LCMS (APCI) m/e 599 (M+H).

Etapa 2: Preparación del compuesto del título 55:

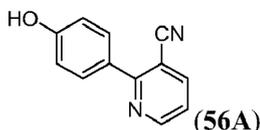
El compuesto **55A** (138 mg, 0,230 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (3 ml) se trató con hidróxido sódico al 10% (0,46 ml, 1,152 mmol) durante 1 día. La mezcla de reacción se concentró y se acidificó con HCl conc. El precipitado se recogió por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,89 (2 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,80 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,42 - 7,51 (2 H, m), 7,33 - 7,42 (2 H, m), 7,25 - 7,31 (4 H, m), 7,17 - 7,21 (1 H, m), 4,82 (2 H, s), 4,46 (2 H, s), 3,74 (2 H, t), 3,60 (2 H, t), 3,28 - 3,35 (2 H, m), 3,03 (2 H, t); LCMS (APCI) m/e 571.

Ejemplo 56

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



Etapa 1: Preparación de 2-(4-hidroxifenil)nicotinonitrilo (56A):



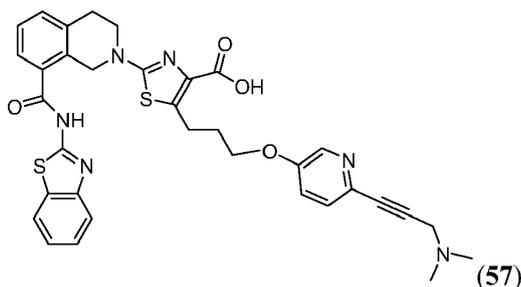
El compuesto **56A** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **34D** sustituyendo el compuesto **34C** y el ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico por 2-cloronicotinonitrilo y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, respectivamente: ESI (+)/LC/MS: 197 (M+H)⁺.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título 56:

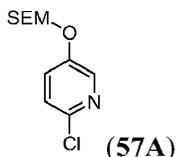
El compuesto del título **56** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** por el compuesto **56A** en la etapa 2 del ejemplo 51: RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,86 (dd, J = 4,76, 1,69 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 7,82, 1,69 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,32-7,53 (m, 5H), 7,07 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,07 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,70-3,73 (m, 2H), 3,18-3,22 (m, 2H), 3,01-3,03 (m, 2H), 2,00-2,08 (m, 2H). ESI (+)/MS: 673 (M+H)⁺.

Ejemplo 57

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

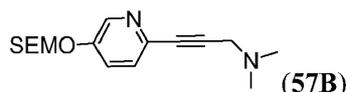


Etapa 1: Preparación de 2-cloro-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)piridina (57A):



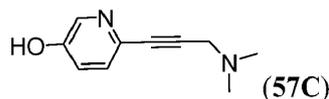
El compuesto del título **57A** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 49 sustituyendo el compuesto **49B** por 6-cloropiridin-3-ol: LCMS (APCI) m/e 260 (M+H).

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



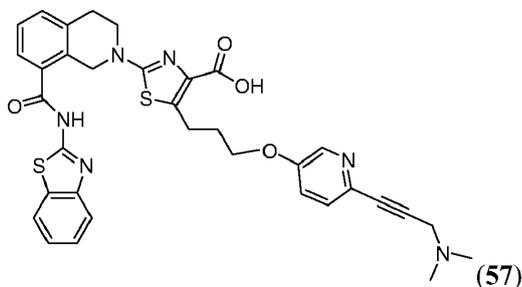
10 A una mezcla del compuesto **57A** (154mg, 0,593 mmol), N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (0,190 ml, 1,778 mmol), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (62,4 mg, 0,089 mmol), TEA (0,413 ml, 2,96 mmol) en DMF (3 ml) se añadió yoduro de cobre(I) (11,29 mg, 0,059 mmol). La mezcla resultante se calentó a 150°C en un sintetizador de microondas Smith durante 30 min y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto deseado **57B**; LCMS (APCI) m/e 307.

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



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

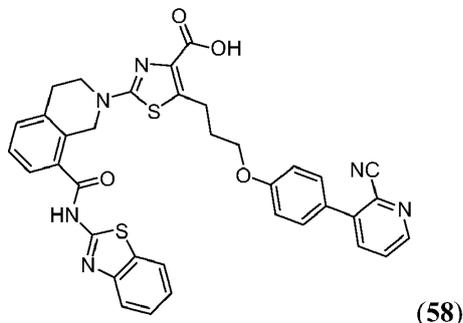
Etapa 4: Preparación del compuesto del título (57):



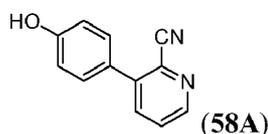
20 El compuesto del título **57** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 54 sustituyendo el compuesto **54A** por el compuesto **57C**: RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,90 (1 H, s), 10,25 (1 H, s), 8,28 (1 H, d), 8,04 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,58 (1 H, d), 7,43 - 7,50 (2 H, m), 7,34 - 7,43 (3 H, m), 4,83 (2 H, s), 4,34 (2 H, s), 4,10 (2 H, t), 3,69 - 3,76 (2 H, m), 3,16 - 3,24 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,73 (6 H, s), 1,98 - 2,07 (2 H, m); LCMS (APCI) m/e 654 (M+H).

Ejemplo 58

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



5 Etapa 1: Preparación de 3-(4-hidroxifenil)picolinonitrilo (58A)



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

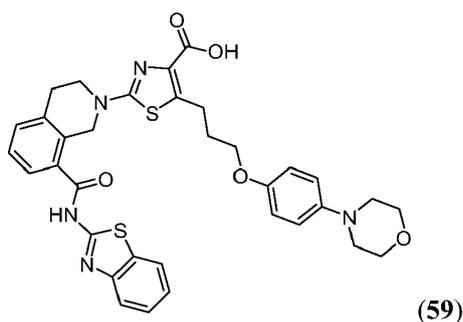
10 Etapa 2: Preparación del compuesto del título 58:

El compuesto del título **58** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** por el compuesto **58A** en la etapa 2 del ejemplo 51: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,84 (dd, J = 4,6, 1,53 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 7,98, 1,53 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,27-7,7 (m, 9H), 7,01-7,03 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,01 (t, J = 6,29 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,12-3,16 (m, 2H), 2,97 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 1,95-2,02 (m, 2H). ESI (+)/MS: 673 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 59

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

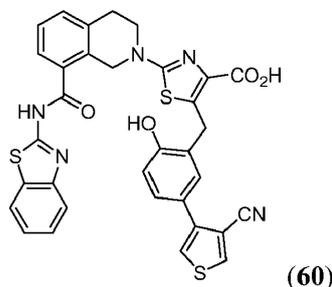


20 El compuesto del título se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** por 4-morfolinofenol en la etapa 2 del ejemplo 51: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 7,96 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 7,27-7,42 (m, 4H),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

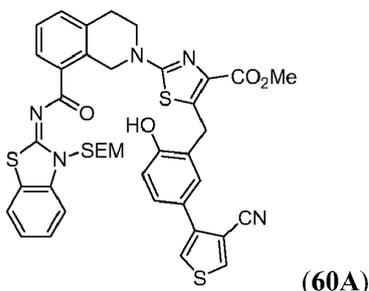
25

Ejemplo 60

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



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



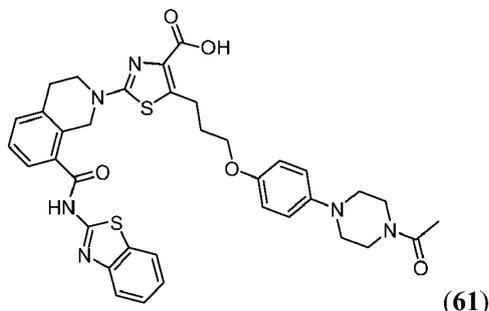
- 10 El compuesto del título **60A** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **35A** sustituyendo el compuesto **34D** y el compuesto **31F** por el compuesto **45D** y el compuesto **51A**, respectivamente: ESI (+)/LC/MS: 892 (M+NH₄-H₂O)⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,99 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,21 (d, J = 6,71 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,66-7,68 (m, 2H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 5H), 6,92 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,64-3,68 (m, 2H), 2,98 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 0,84-0,87 (m, 2H), -0,22 (s, 9H). ESI (+)/MS: 794 (M+H)⁺.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título 60:

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

Ejemplo 61

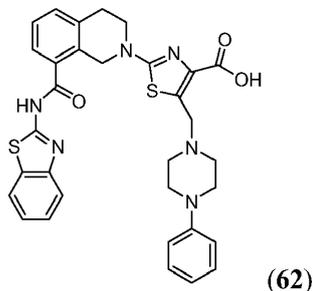
- 20 Síntesis de ácido 5-{3-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenoxi]-propil}-2-[8-(benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-tiazol-4-carboxílico (61):



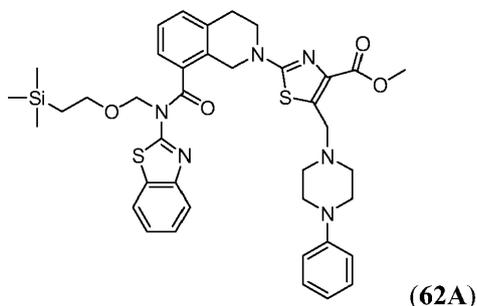
- 25 El compuesto del título **61** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** por 1-(4-(4-hidroxifenil)piperazin-1-il)etanona en la etapa 2 del ejemplo 51: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,02 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 7,33-7,49 (m, 4H), 6,90-6,92 (m, 2H), 6,80-6,82 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,90 (t, J = 6,29 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 6,29 Hz, 2H), 3,53-3,56 (m, 2H), 3,13-3,17 (m, 2H), 3,02 (t, J = 5,37 Hz, 4H), 2,94-2,96 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,92-1,99 (m, 2H). ESI (+)/MS: 697 (M+H)⁺.

Ejemplo 62

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

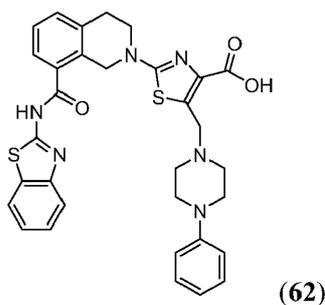


- 5 Etapa 1: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)tiazol-4-carboxilato de metilo (62A):



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

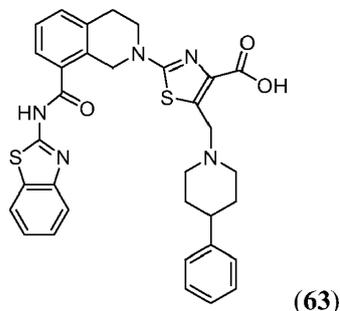
Etapa 2: Preparación del compuesto del título 62:



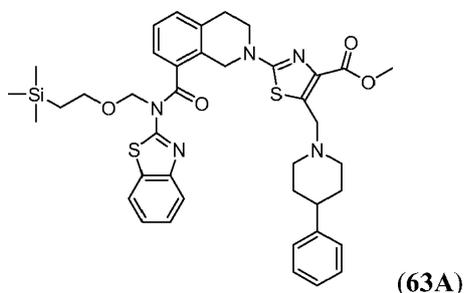
- 15 El compuesto **62A** (50 mg, 0,066 mmol) en DCM (3,5 ml) se trató con cloruro de hidrógeno 2 N en éter (3,31 ml, 6,62 mmol) durante 30 min. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en THF (3 ml) y metanol (3 ml). Se añadió NaOH (al 10% ac., 1 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (fase móvil: acetonitrilo en solución acuosa de TFA al 0,1% al 0% - 70% durante 40 min) para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,91 (1 H, s), 8,02 (1 H, d), 7,78 (1 H, d), 7,70 (1 H, d), 7,44 - 7,50 (2 H, m), 7,41 (1 H, t), 7,35 (1 H, t), 7,20 - 7,27 (2 H, m), 6,96 (2 H, d), 6,84 (1 H, t), 4,89 (2 H, s), 4,73 (2 H, s), 3,82 (2 H, t), 3,45 (8 H, s), 3,07 (2 H, t). LCMS (APCI) m/e 611 (M+H).
- 20

Ejemplo 63

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



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



El compuesto se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 62 sustituyendo la 1-fenilpiperazina por 4-fenilpiperidina. LCMS (APCI) m/e 755 (M+H).

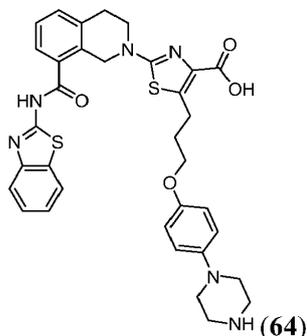
- 10 Etapa 2: Preparación del compuesto del título 63:

El compuesto del título **63** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 62 sustituyendo el compuesto **62A** por el compuesto **63A**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,94 (1 H, s), 9,32 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,78 (1 H, d), 7,71 (1 H, d), 7,45 - 7,50 (2 H, m), 7,41 (1 H, t), 7,29 - 7,38 (3 H, m), 7,21 (3 H, t), 4,89 (2 H, s), 4,76 (2 H, s), 3,83 (2 H, t), 3,48 - 3,59 (2 H, m), 3,11 - 3,21 (2 H, m), 3,07 (2 H, t), 2,78 - 2,90 (1 H, m), 1,76 - 2,02 (4 H, m).); LCMS (APCI) m/e 610 (M+H).

- 15

Ejemplo 64

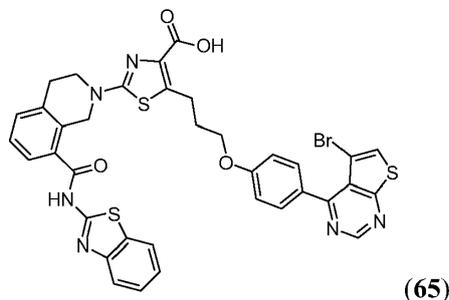
Síntesis de ácido 2-[8-(benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-[3-(4-piperazin-1-il-fenoxi)-propil]-tiazol-4-carboxílico (64):



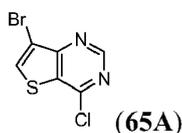
- 20 El compuesto **61** (25 mg) en dioxano (2 ml) y MeOH (2 ml) se trató con LiOH 1,0 N (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que se había consumido el compuesto **61**, controlado por TLC. Se separaron los disolventes y el residuo se purificó por HPLC Prep para dar el compuesto del título **64** en forma de una sal de TFA: RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,56 (s, 2H), 7,96 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,27-7,43 (m, 4H), 6,92-6,95 (m, 2H), 6,75-6,77 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,84 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,07-3,14 (m, 8H), 2,96 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 1,86-1,94 (m, 2H). ESI (+)/MS: 655 (M+H)⁺.
- 25

Ejemplo 65

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

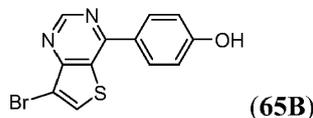


5 Etapa 1: Preparación de 7-bromo-4-clorotieno[3,2-d]pirimidina (65A):



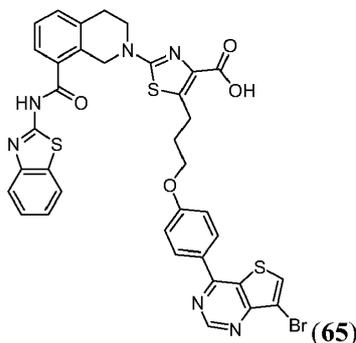
10 La 7-bromotieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (0,9 g, 3,89 mmol) en POCl₃ se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas y el exceso de POCl₃ se separó a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y EtOAc. Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron para dar 0,91 g del compuesto **65A**: RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,15 (s, 1H), 8,78 (s, 1H). ESI (+)/MS: 248 (M-H)⁺.

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



15 El compuesto del título se preparó usando condiciones similares a las descritas para la síntesis del compuesto **34D** sustituyendo el compuesto 34C y el ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico por el compuesto **65A** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, respectivamente: RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,27 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,08-8,10 (m, 2H), 7,01-7,03 (m, 2H); ESI (-)/MS: 308 (M-H)⁻.

Etapa 3: Preparación del compuesto del título 65:

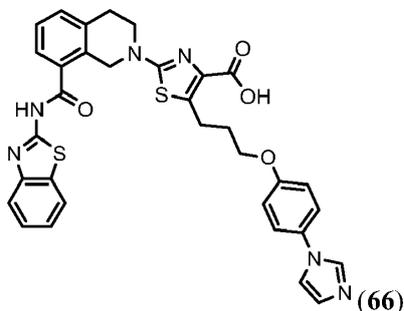


20 El compuesto del título **65** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** por el compuesto **65B**: RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,29 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 7,31-7,47 (m, 4H), 7,17 (J = 8,9 Hz, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,11 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,71-3,74 (m, 2H), 3,19-3,22 (m, 2H), 3,02 (t, J = 5,37 Hz, 2H), 2,05-2,07 (m, 2H). ESI (+)/MS: 527 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 66

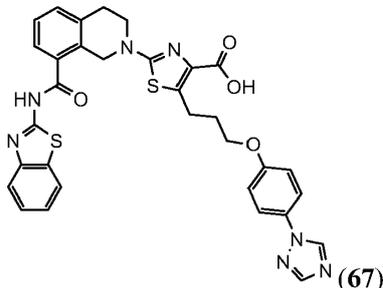
Síntesis de ácido 5-(3-(4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (66):



- 5 El compuesto del título **66** se preparó sustituyendo el fenol en la etapa 4 del ejemplo 2 por 4-(1H-imidazol-1-il)fenol. El producto intermedio de alquilación no se aisló antes de la hidrólisis del éster. Después de precipitar el producto deseado, el sólido se purificó por HPLC (la HPLC de fase inversa preparativa se llevó a cabo en un sistema de HPLC Gilson automático, usando un cartucho RP18 prep SymmetryPrep Shield, 250 mm × 21,20 mm d.i., 10 μm, y un caudal de 25 ml/min; λ= 214, 245 nm; fase móvil A, TFA al 0,1% en N₂O; fase móvil B, CH₃CN; gradiente lineal de 20-90% de B en 40 min) para proporcionar el compuesto del título con 45% de rendimiento: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,88 (1 H, s), 12,52 (1 H, s), 9,34 (1 H, s), 8,10 (1 H, d), 8,02 (1 H, m), 7,78 (2 H, m), 7,66 (3 H, m), 7,42 (4 H, m), 7,13 (2 H, m), 4,83 (2 H, s), 4,07 (2 H, t), 3,73 (2 H, t), 3,20 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,04 (2 H, m); MS (ESI(+)) m/e 637 (M+H).

Ejemplo 67

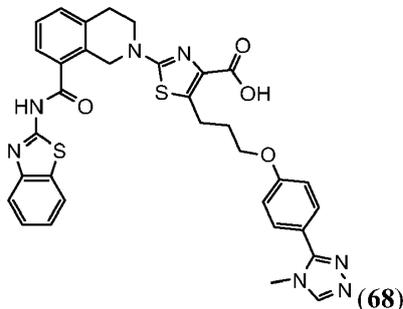
- 15 Síntesis de ácido 5-(3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (67):



- 20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el fenol en la etapa 4 del ejemplo 2 por 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenol. El producto intermedio de alquilación no se aisló antes de la hidrólisis del éster. Después de precipitar el producto deseado, el sólido se purificó por HPLC (la HPLC de fase inversa preparativa se llevó a cabo en un sistema de HPLC Gilson automático, usando un cartucho RP18 prep SymmetryPrep Shield, 250 mm × 21,20 mm d.i., 10 μm, y un caudal de 25 ml/min; λ= 214, 245 nm; fase móvil A, TFA al 0,1% en H₂O; fase móvil B, CH₃CN; gradiente lineal de 20-90% de B en 40 min) para proporcionar el compuesto del título **67** con 43% de rendimiento: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,88 (1 H, s), 9,14 (1 H, s), 8,17 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,72 (2 H, m), 7,66 (1 H, d), 7,42 (5 H, m), 7,07 (2 H, m), 4,83 (2 H, s), 4,04 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,19 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,02 (2 H, m). MS (ESI(+)) m/e 638 (M+H).

Ejemplo 68

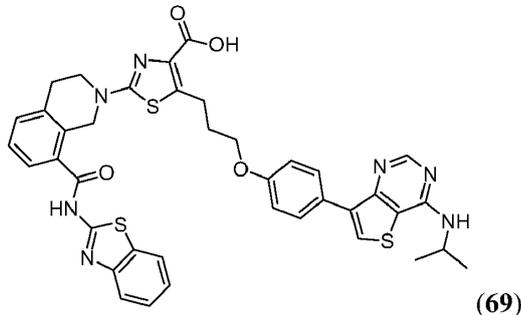
Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (68):



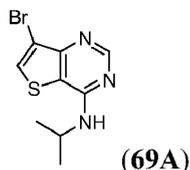
- 5 El compuesto del título **68** se preparó sustituyendo el fenol en la etapa 4 del ejemplo 2 por 4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenol. El producto intermedio de alquilación no se aisló antes de la hidrólisis del éster. Después de precipitar el producto deseado, el sólido se purificó por HPLC (la HPLC de fase inversa preparativa se llevó a cabo en un sistema de HPLC Gilson automático, usando un cartucho RP18 prep SymmetryPrep Shield, 250 mm × 21,20 mm d.i., 10 μm, y un caudal de 25 ml/min; λ = 214, 245 nm; fase móvil A, TFA al 0,1 % en N₂O; fase móvil B, CH₃CN; gradiente lineal de 20-90% de B en 40 min) para proporcionar el compuesto del título **68** con 56% de rendimiento: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,89 (1 H, s), 8,73 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,66 (3 H, m), 7,42 (4 H, m), 7,09 (2 H, m), 4,83 (2 H, s), 4,07 (2 H, t), 3,73 (5 H, m), 3,20 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,04 (2 H, m). MS (ESI(+)) m/e 652 (M+H).

Ejemplo 69

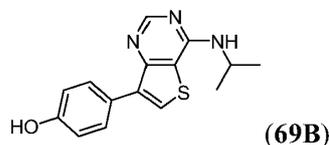
- 15 Síntesis de ácido 2-[8-(benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-[3-[4-(4-isopropilamino-tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)-fenoxi]-propil]-tiazol-4-carboxílico (69):



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



- 20 Una mezcla del compuesto **65A** (0,125 g, 0,5 mmol) y propan-2-amina (0,148 g, 2,5 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 15 horas. Se separó el disolvente, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos 1:1 para dar 0,13 g del compuesto del título: RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,50 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 4,40-4,51 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,78 Hz, 6H). ESI (+)/MS: 273 (M-H)⁺.
- 25 Etapa 2: Preparación de 4-(4-(isopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenol (69B):



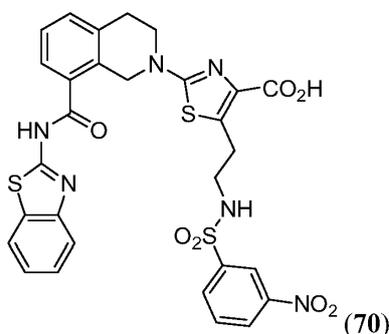
El compuesto del título **69B** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **34D** sustituyendo el compuesto **34C** y el ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico por el compuesto **69A** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, respectivamente: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,49 (s,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

Etapa 3: Preparación del compuesto del título 69:

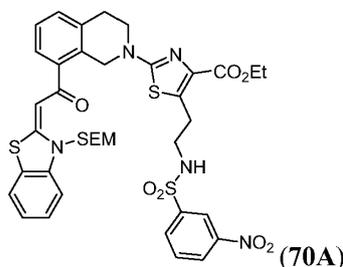
El compuesto del título **69** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** por el compuesto **69B**: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,59 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,66-7,79 (m, 4H), 7,32-7,48 (m, 4H), 7,03 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 4,84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

Ejemplo 70

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



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



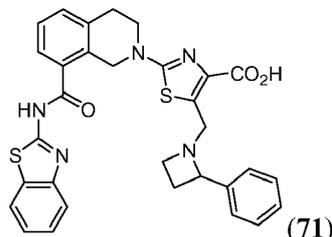
El compuesto del título **70A** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **35A** sustituyendo el compuesto **34D** y el compuesto **31F** por el compuesto **49D** y 3-nitrobenzenosulfonamida, respectivamente: ESI (+)/LC/MS: 823 (M+H)⁺.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título 70:

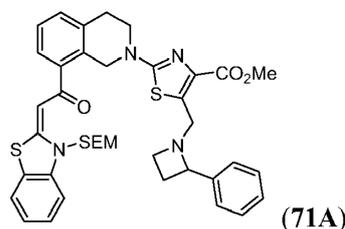
El compuesto del título **70** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto 51 sustituyendo el compuesto **51A** por el compuesto **70A**: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,39-8,44 (m, 2H), 8,11-8,15 (m, 2H), 8,04 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,78-7,84 (m, 2H), 7,68 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,34-7,50 (m, 4H), 6,90 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,69 (d, J = 5,98 Hz, 2H), 3,06-3,10 (m, 4H), 3,03 (t, J = 5,98 Hz, 2H). ESI (+)/MS: 665 (M+H)⁺.

Ejemplo 71

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



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



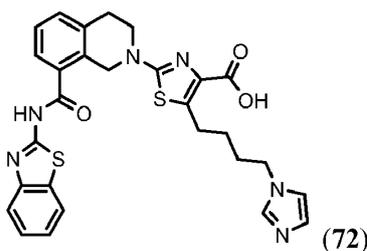
El compuesto del título **71A** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **62A** sustituyendo la fenilepiperazina por 2-fenilazetidina: ESI (+)/LC/MS: 726 (M+H)⁺.

- 10 Etapa 2: Preparación del compuesto del título 71:

El compuesto del título se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto 51 sustituyendo el compuesto **51A** por el compuesto **71A**: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,89 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,37 Hz, 1H), 7,34-7,54 (m, 9H), 5,47 (ancho, 1H), 4,70-4,95 (m, 4H), 4,40 (s ancho, 1H), 3,88 (ancho, 1H), 3,76 (d, J = 5,83 Hz, 2H), 2,60-2,8 (s ancho, 2H). ESI (+)/MS: 582 (M+H)⁺.

- 15 Ejemplo 72

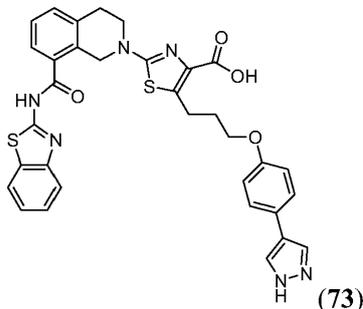
Síntesis de ácido 5-(4-(1H-imidazol-1-il)butil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (72):



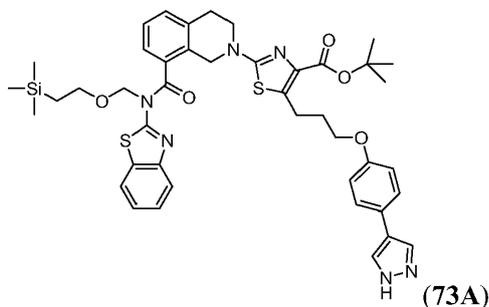
- 20 El compuesto del título **72** se preparó sustituyendo el compuesto **2C** por el compuesto **42C** y el fenol por imidazol en la etapa 4 del ejemplo 2. El producto intermedio de alquilación no se aisló antes de la hidrólisis del éster. Después de precipitar el producto deseado, el sólido se purificó por HPLC (la HPLC de fase inversa preparativa se llevó a cabo en un sistema de HPLC Gilson automático, usando un cartucho RP18 prep SymmetryPrep Shield, 250 mm × 21,20 mm d.i., 10 μm, y un caudal de 25 ml/min; λ = 214, 245 nm; fase móvil A, TFA al 0,1% en H₂O; fase móvil B, CH₃CN; gradiente lineal de 20-90% de B en 40 min) para proporcionar el compuesto del título con 34% de rendimiento: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,91 (1 H, s), 12,55 (1 H, s), 9,06 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,77 (2 H, m), 7,66 (2 H, m), 7,43 (4 H, m), 4,82 (2 H, s), 4,19 (2 H, t), 3,73 (2 H, t), 3,05 (4 H, m), 1,83 (2 H, m), 1,53 (2 H, m). MS (ESI(+)) m/e 559 (M+H).

Ejemplo 73

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



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



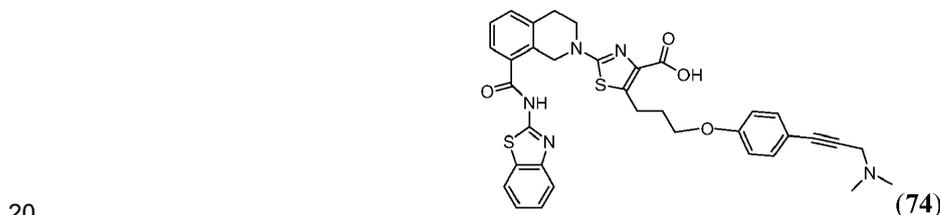
- 10 Una mezcla del compuesto **41A** (90 mg, 0,102 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (29,7 mg, 0,153 mmol), Na₂CO₃ (108 µl, 0,102 mmol) (1 M) y (Ph₃P)₂Cl₂Pd (7,15 mg, 10,19 µmol) en EtOH-DME-H₂O (7:3:2, 4 ml) se calentó en un sintetizador de microondas Smith a 120°C durante 30 min y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto **73A**. LCMS (APCI) m/e 824 (M+H).

Etapa 2: Preparación del compuesto del título **73**:

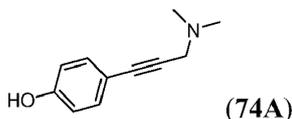
- 15 El compuesto **73A** (30 mg) en DCM (1 ml) se trató con HCl 2 N en éter (5 ml) durante 2 días. El precipitado se recogió y se secó para dar el compuesto del título **73**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8,09 (2 H, s), 8,02 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,68 (1 H, d), 7,51 (2 H, d), 7,44 - 7,48 (2 H, m), 7,33 - 7,42 (2 H, m), 6,91 (2 H, d), 4,87 (2 H, s), 3,99 (2 H, t), 3,75 (2 H, t), 3,19 (2 H, t), 3,04 (2 H, t); LCMS (APCI) m/e 637 (M+H).

Ejemplo 74

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



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



- 25 A una mezcla de 4-yodofenol (750 mg, 3,41 mmol), N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (1,090 ml, 10,23 mmol), (PPh₃)₄Pd (192 mg, 0,166 mmol), TEA (1,425 ml, 10,23 mmol) en DMF (12 ml) se añadió yoduro de cobre(I) (97 mg, 0,511

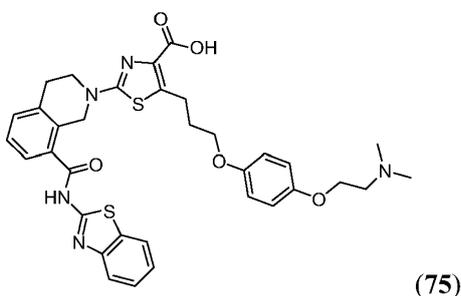
mmol). La mezcla resultante se calentó en un sintetizador de microondas Smith a 100°C durante 25 min y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (fase móvil: acetonitrilo en solución acuosa de TFA al 0,1% al 0% - 30% durante 30 min) para proporcionar el compuesto en forma de una sal de TFA: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 10,06 (1 H, s), 7,35 (2 H, d), 6,80 (2 H, d), 4,25 (2 H, s), 2,85 (6 H, s).

5 Etapa 2: Preparación del compuesto del título 74:

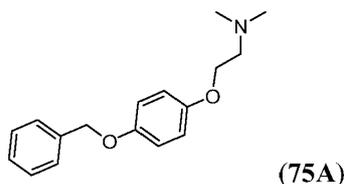
El compuesto del título **74** se preparó usando el mismo procedimiento descrito para el ejemplo **54** sustituyendo el compuesto **54A** por el compuesto **74A** en la etapa 2 del ejemplo 54: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,86 (1 H, s), 10,19 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,33 - 7,50 (6 H, m), 6,95 (2 H, d), 4,83 (2 H, s), 4,29 (2 H, s), 4,02 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,11 - 3,21 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,87 (6 H, s), 1,96 - 2,07 (2 H, m); LCMS (APCI) m/e 652 (M+H).

Ejemplo 75

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



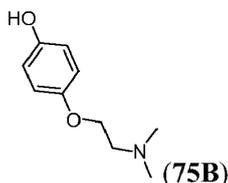
15 Etapa 1: Preparación de 2-(4-(benciloxi)fenoxi)-N,N-dimetiletanamina (75A):



El compuesto **75A** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **35A** sustituyendo el compuesto **34D** y el compuesto **31F** por 2-(dimetilamino)etanol y 4-(benciloxi)fenol, respectivamente: RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,31-7,44 (m, 5H), 6,84-6,94 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 3,94-3,98 (m, 2H), 2,57 (d, J = 5,93 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H). ESI (+)/MS: 272 (M+H)⁺.

20

Etapa 2: Preparación de 4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenol (75B):



El compuesto **75B** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **31F** sustituyendo el compuesto **31E** por el compuesto **75A**: RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,86 (s, 1H), 6,72-6,76 (m, 2H), 6,64-6,68 (m, 2H), 3,92 (d, J = 5,83 Hz, 2H), 2,56 (d, J = 5,83 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H). ESI (+)/MS: 182 (M+H)⁺.

25

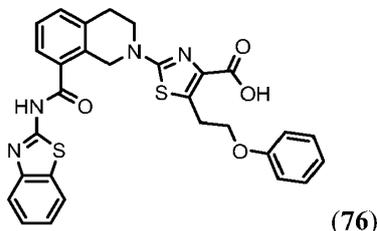
Etapa 3: Preparación del compuesto del título 75:

El compuesto del título **75** se preparó en forma de la sal de TFA de una forma similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** por el compuesto **75B**: RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 12,85 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 7,33-7,50 (m, 4H), 6,86-6,93 (m 4H), 4,83 (s, 2H), 4,21-4,24 (m, 2H), 3,92 (t, J = 6,29 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,15-3,18 (m, 2H), 3,03 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 2,85 (s, 6H), 1,94-2,01 (m, 2H). ESI (+)/MS: 658 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 76

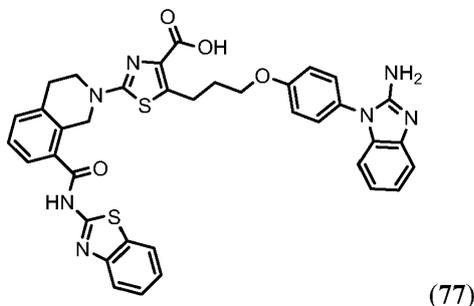
Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(2-fenoxietil)tiazol-4-carboxílico (76):



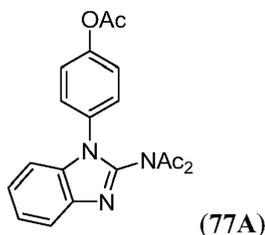
- 5 El compuesto **49D** (51 mg, 0,08 mmol), fenol (11 mg, 0,12 mmol) y trifetilfosfina (31 mg, 0,12 mmol) se combinaron con THF (2 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (21 mg, 0,092 mmol) y se continuó agitando durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos al 10-50%. El material resultante se
- 10 recogió en dioxano (2 ml), se trató con HCl (4 N en dioxano) (0,4 ml, 1,6 mmol) y se calentó a 70°C durante varias horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El concentrado se recogió en dioxano (2 ml), se trató con NaOH (acuoso 4 N) (0,2 ml, 0,8 mmol) y se calentó a 50°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con HCl 1 N (ac.) para inducir la precipitación del producto. El sólido se filtró, se lavó con agua, se suspendió en Et₂O, se filtró, se lavó con Et₂O, se suspendió en DMSO/MeOH
- 15 1:1, se filtró y se lavó con MeOH para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,88 (1 H, s), 12,66 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,80 (1 H, d), 7,66 (1 H, d), 7,43 (4 H, m), 7,22 (2 H, m), 6,90 (3 H, m), 4,83 (2 H, s), 4,13 (2 H, t), 3,73 (2 H, t), 3,47 (2 H, t), 3,03 (2 H, t). MS (ESI(+)) m/e 557 (M+H).

Ejemplo 77

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

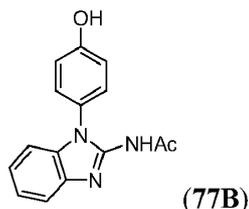


Etapa 1: Preparación de acetato de 4-(2-(N-acetilacetamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenilo (77A):



- 25 El 4-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenol (0,113 g, 0,5 mmol) en una mezcla de diclorometano (2 ml) y THF (1 ml) se trató con anhídrido acético (0,47 ml, 5 mmol) y DMAP (0,031 g, 0,25 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado: LCMS m/e 352 (M+H).

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



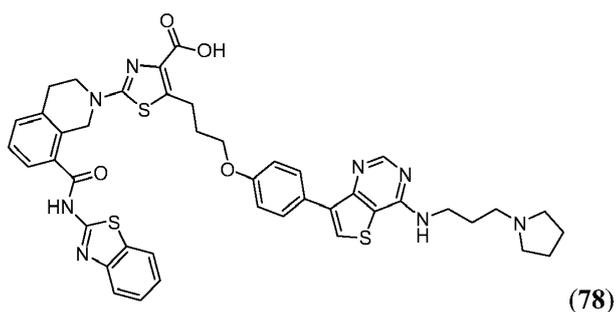
El compuesto **77A** (176 mg, 0,5 mmol) en MeOH (4 ml) se trató con K₂CO₃ (69,1 mg, 0,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 40 minutos. La mezcla de reacción se concentró para separar el MeOH, se diluyó con EtOAc y se acidificó a pH 5 con solución de HCl 1 N. La mezcla se vertió en un embudo de separación y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto del título **77B** en forma de un sólido blanquecino con 67% de rendimiento: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,26 (1 H, s), 9,84 (1 H, s), 7,63 (1 H, m), 7,20 (5 H, m), 6,93 (2 H, m), 1,94 (3 H, s).

Etapa 3: Preparación del compuesto del título **77**:

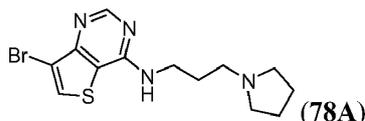
El compuesto **77B** (32 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 ml) se trató con NaH (dispersión en aceite al 60%) (12 mg, 0,3 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añadió el compuesto **2C** (63 mg, 0,1 mmol) y se continuó agitando durante 1 hora. Se añadió NaH adicional (dispersión en aceite al 60%) (12 mg, 0,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió NaOH (4 N ac.) (0,25 ml, 1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió HCl (4 N en dioxano) (2,5 ml, 10 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante varias horas. Cuando se mostró que la reacción se había completado por LCMS, la mezcla de reacción se concentró, se añadió HCl 1 N para inducir cualquier precipitación adicional del producto. El sólido se filtró y se lavó con agua. El sólido se suspendió en Et₂O, se filtró y se lavó con Et₂O adicional. El sólido se disolvió en DMSO/MeOH 1:1, se filtró mediante filtro de jeringa para separar sales e impurezas no disueltas y se purificó por HPLC (la HPLC de fase inversa preparativa se llevó a cabo en un sistema de HPLC Gilson automático, usando un cartucho RP18 prep SymmetryPrep Shield, 250 mm x 21,20 mm d.i., 10 μm, y un caudal de 25 ml/min; λ= 214, 245 nm; fase móvil A, TFA al 0,1% en H₂O; fase móvil B, CH₃CN; gradiente lineal de 20-90% de B en 40 min) para proporcionar el compuesto del título **77** con 31% de rendimiento en forma de un sólido blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,90 (1 H, s), 12,83 (1 H, s), 8,44 (2 H, s), 8,02 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,68 (1 H, d), 7,41 (8 H, m), 7,17 (3 H, m), 6,93 (1 H, d), 4,84 (2 H, s), 4,10 (2 H, t), 3,74 (2 H, t), 3,23 (2 H, m), 3,04 (2 H, t), 2,07 (2 H, m). MS (ESI(+)) m/e 702 (M+H).

Ejemplo 78

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

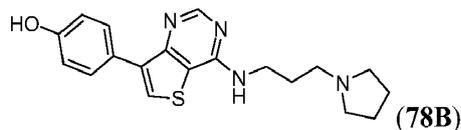


Etapa 1: Preparación de 7-bromo-N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (78A):



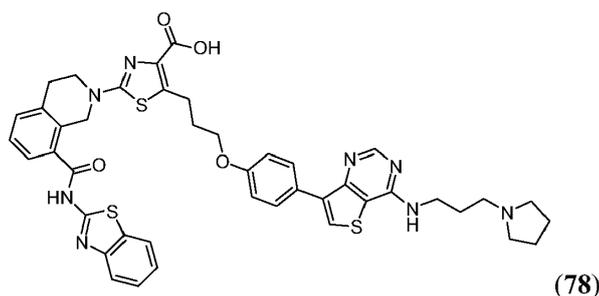
El compuesto **78A** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **69A** sustituyendo la propan-2-amina por 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina: APCI (+)LC/MS: 342 (M+H)⁺.

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



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

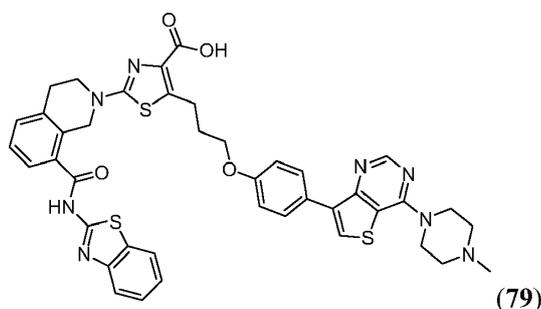
Etapa 3: Preparación del compuesto del título **78**:



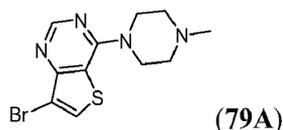
10 El compuesto del título **78** se preparó en forma de una sal de TFA de una forma similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** por el compuesto **78B**: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 12,82 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,03-8,07 (m, 1H), 8,01 (d, J = 7,98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

15 Ejemplo 79

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

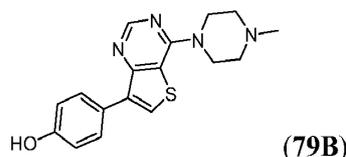


Etapa 1: Preparación de 7-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[3,2-d]pirimidina (**79A**):



20 El compuesto **79A** se preparó de una forma similar a la síntesis descrita en la etapa 1 del ejemplo 69 sustituyendo la propan-2-amina por 1-metilpiperazina: ESI (+)LC/MS: 314 (M+H)⁺.

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



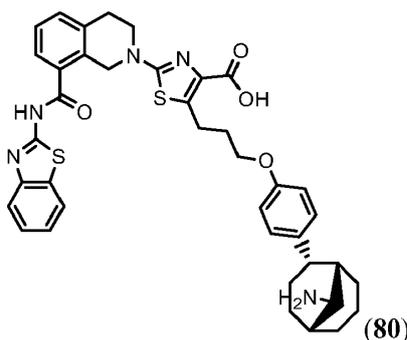
5 El compuesto **79B** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **34D** sustituyendo el compuesto **34C** y el ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico por el compuesto **79A** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, respectivamente: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,56 (s, 1H), 8,63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

Etapa 3: Preparación del compuesto del título 79:

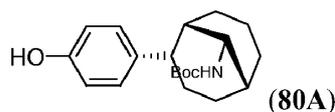
10 El compuesto del título **79** se preparó en forma de una sal de TFA de una forma similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** por el compuesto **79B**: ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 12,86 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,69 (d,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

Ejemplo 80

15 Síntesis de ácido 5-(3-(4-((1S,2S,5R,9S)-9-aminobiciclo[3.3.1]nonan-2-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico (80):

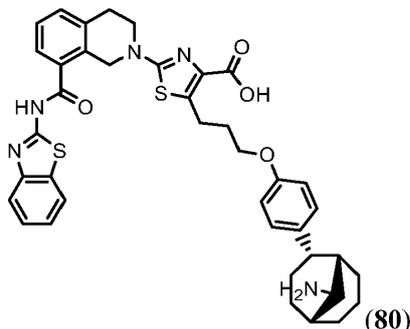


Etapa 1: Preparación de (1S,2S,5R,9S)-2-(4-hidroxifenil)biciclo[3.3.1]nonan-9-ilcarbamato de *tert*-butilo (80A):



20 La sal de HCl del 4-((1S,2S,5R,9S)-9-aminobiciclo[3.3.1]nonan-2-il)fenol (92 mg, 0,344 mmol) en THF (2 ml) se trató con dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,088 ml, 0,38 mmol) y Et₃N (0,19 ml, 1,37 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH en CH₂Cl₂ de 0 al 5%: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,09 (1 H, s), 7,01 (2 H, m),
25 6,68 (2 H, m), 3,53 (1 H, m), 3,01 (1 H, m), 2,09 (3 H, m), 1,69 (10 H, m), 1,42 (9 H, s).

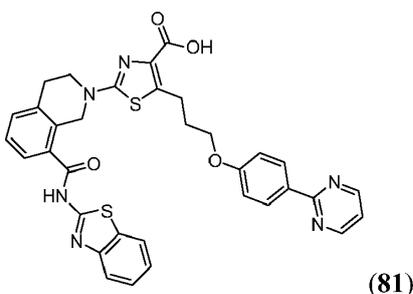
Etapa 2: Preparación del compuesto del título 80:



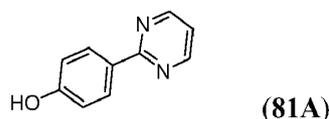
El (1S,2S,5R,9S)-2-(4-hidroxifenil)biciclo[3.3.1]nonan-9-icarbamato de terc-butilo **80A** (40,5 mg, 0,11 mmol) en DMF (1 ml) se trató con NaH (12 mg, 0,3 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añadió el compuesto **2C** (63 mg, 0,1 mmol) y se continuó agitando durante 1,5 horas. Se añadió HCl (HCl 4 N en dioxano) (2,5 ml, 10 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después a 60°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se suspendió con HCl 1 N, se filtró, se lavó con agua, se suspendió en Et₂O, se filtró y se lavó con Et₂O adicional. El sólido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando un gradiente de MeOH en CH₂Cl₂ de 0 al 5%. El sólido se disolvió en dioxano (2 ml), se trató con NaOH (acuoso 4 N) (0,25 ml, 1 mmol) y se agitó durante la noche a t.a. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N para inducir la precipitación del producto. El sólido se filtró, se lavó con agua, se suspendió en Et₂O, se filtró y se lavó con Et₂O adicional. El sólido se purificó por HPLC (la HPLC de fase inversa preparativa se llevó a cabo en un sistema de HPLC Gilson automático, usando un cartucho RP18 prep SymmetryPrep Shield, 250 mm × 21,20 mm d.i., 10 μm, y un caudal de 25 ml/min; λ = 214, 245 nm; fase móvil A, TFA al 0,1% en H₂O; fase móvil B, CH₃CN; gradiente lineal de 20-90% de B en 40 min) para proporcionar el compuesto del título **80** con 7% de rendimiento en forma de un sólido blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,85 (1 H, s), 12,50 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,97 (2 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,47 (2 H, m), 7,37 (2 H, m), 7,13 (2 H, d), 6,88 (2 H, m), 4,83 (2 H, s), 3,95 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,17 (2 H, m), 3,02 (2 H, m), 2,19 (2 H, m), 1,98 (5 H, m), 1,80 (5 H, m), 1,59 (2 H, m), 1,40 (3 H, m). MS (ESI(+)) m/e 708 (M+H).

20 Ejemplo 81

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



Etapa 1: Preparación de 4-(pirimidin-2-il)fenol (81A):



El compuesto **81A** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **34D** sustituyendo el compuesto **34C** y el ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico por 2-bromopirimidina y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, respectivamente: RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,92 (s, 1H), 8,80 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 8,22-8,26 (m, 2H), 7,31 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 6,89-6,89 (m, 2H).

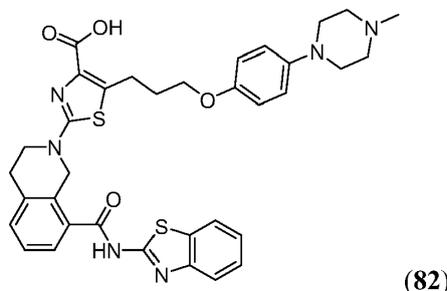
30 Etapa 2: Preparación del compuesto del título 81:

El compuesto del título **81** se preparó en forma de una sal de TFA de una forma similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** por el compuesto **81A**: RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,83 (d, J = 4,88 Hz, 2H), 8,32 (d, J = 8,85 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 4,88 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,34-7,49 (m, 5H), 7,04

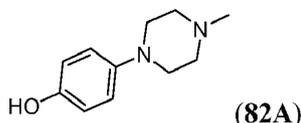
(d, J = 8,85 Hz, 2H), 4,84 (s,2H), 4,07 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 3,18-3,12 (m, 2H), 3,03 (t, J = 5,64 Hz, 2H), 2,01-2,07 (m, 2H). ESI (+)/MS: 649 (M+H)⁺.

Ejemplo 82

5 Síntesis de ácido 2-[8-(benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenoxi]-propil}-tiazol-4-carboxílico (82):



Etapa 1: Preparación de 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenol (82A):



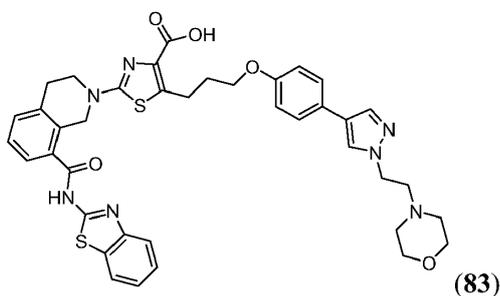
10 El compuesto **82A** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **62A** sustituyendo el compuesto **42C** y fenilpiperazina con paraformaldehído y 4-(piperazin-1-il)fenol, respectivamente: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 6,74-6,78 (m, 2H), 6,61-6,65 (m, 2H), 2,93-2,95 (m, 4H), 2,41-2,44 (m, 4H), 2,22 (s, 3H). ESI (+)/MS: 193 (M+H)⁺.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título 82:

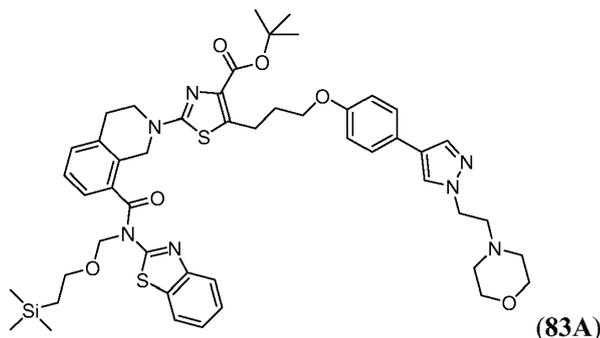
15 El compuesto del título **82** se preparó en forma de una sal de TFA de una forma similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** por el compuesto **82A**: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 12,90 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,35-7,50 (m, 4H), 6,90-6,92 (m, 2H), 6,82-6,85 (m, 2H), 4,83 (s,2H), 3,91 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 3,14-3,17 (m, 2H), 3,03 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 2,82-2,86 (m, 5H), 1,94-2,00 (m, 2H). ESI (+)/MS: 669 (M+H)⁺.

Ejemplo 83

20 Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (83):



Etapa 1: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxilato de terc-butilo (83A):



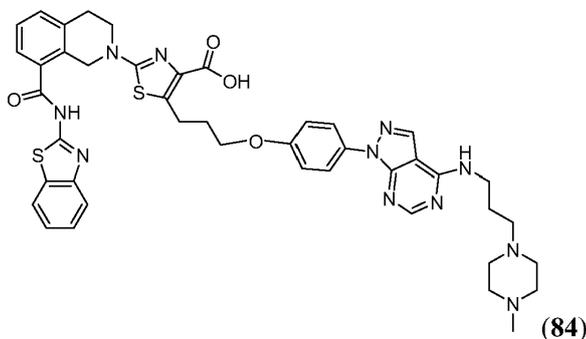
5 El compuesto **83A** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo **73** sustituyendo el 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina: LCMS (APCI) m/e 936 (M+H).

Etapa 2: Preparación del compuesto del título 83:

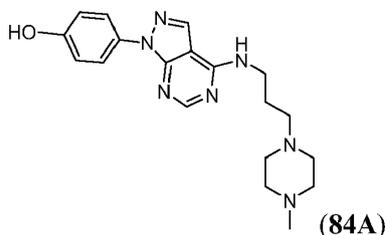
10 El compuesto del título **83** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo **73** sustituyendo el compuesto **73A** por el compuesto **83A**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,87 (1 H, s), 8,12 (1 H, s), 8,02 (1 H, d), 7,89 (1 H, s), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,33 - 7,50 (6 H, m), 6,91 (2 H, d), 4,84 (2 H, s), 4,52 (2 H, t), 3,98 (2 H, t), 3,77 - 3,93 (2 H, m), 3,73 (2 H, t), 3,51 - 3,65 (2 H, m), 3,40 - 3,50 (2 H, m), 3,13 - 3,25 (6 H, m), 3,03 (2 H, t), 1,95 - 2,07 (2 H, m); LCMS (APCI) 751 (M+H).

Ejemplo 84

15 Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (84):



Etapa 1: Preparación de 4-(4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenol (84A):



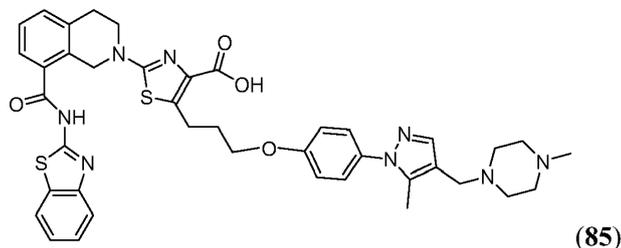
20 El compuesto del título **84A** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 44 sustituyendo la isopropilamina por 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina; LCMS (APCI) m/e 368 (M+H).

Etapa 2: Preparación del compuesto del título 84:

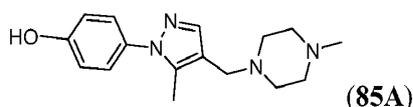
25 El compuesto del título **84** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 54 sustituyendo el compuesto **54A** por el compuesto **84A**. RMN ¹H (500 MHz, PIRIDINA-D₅) δ ppm 8,69 (1 H, s), 8,44 - 8,50 (1 H, m), 8,41 (2 H, d), 8,31 (1 H, s), 7,95 (1 H, d), 7,89 (1 H, d), 7,78 (1 H, dd), 7,43 (1 H, t), 7,25 - 7,31 (3 H, m), 7,14 (2 H, d), 5,15 (2 H, s), 4,09 (2 H, t), 3,76 - 3,84 (4 H, m), 3,48 (2 H, t), 2,90 (2 H, t), 2,71 (8 H, dd), 2,61 (2 H, t), 2,38 (3 H, s), 2,14 - 2,23 (2 H, m), 1,93 - 2,00 (2 H, m).

Ejemplo 85

Síntesis de ácido 2-[8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-5-(3-(4-(5-metil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (85):



- 5 Etapa 1: Preparación de 4-(5-metil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)fenol (85A):



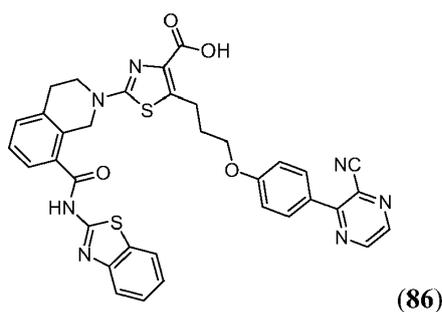
- 10 A una solución de 1-(4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (232 mg, 1,073 mmol) en DCE (3,5 ml) se añadió 1-metilpiperazina (0,119 ml, 1,073 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (455 mg, 2,146 mmol). La reacción se agitó durante la noche y se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo en tetrametilensulfona (5 ml) se trató con yodotrimetilsilano (1,327 ml, 9,32 mmol) a 80°C durante la noche y se enfrió. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó por HPLC de fase inversa (fase móvil: solución acuosa de acetonitrilo en TFA al 0,1%, al 0% - 30% durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de TFA; LCMS (APCI) m/e 287 (M+H).

Etapa 2: Preparación del compuesto del título 85:

- 15 El compuesto del título **85** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 54 sustituyendo el compuesto **54A** por el compuesto **85A**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,87 (1 H, s), 8,02 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,57 (1 H, d), 7,43 - 7,51 (2 H, m), 7,33 - 7,41 (4 H, m), 7,01 - 7,07 (2 H, m), 4,84 (2 H, s), 4,04 (2 H, t), 3,97 (2 H, s), 3,68 - 3,79 (4 H, m), 3,46 - 3,53 (2 H, m), 3,12 - 3,26 (7 H, m), 3,04 (4 H, t), 2,76 (2 H, s), 2,25 (3 H, s).

20 Ejemplo 86

Síntesis de ácido 2-[8-(benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-[3-[4-(3-ciano-pirazin-2-il)-fenoxi]-propil]-tiazol-4-carboxílico (86):



Etapa 1: Preparación de 3-(4-hidroxifenil)pirazina-2-carbonitrilo (86A):



- 25 El compuesto **86A** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **34D** sustituyendo el compuesto **34C** y el ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico por 3-cloropirazina-2-carbonitrilo y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, respectivamente: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 10,14 (s, 1H), 8,95 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 7,83-7,85 (m, 2H), 6,95-6,99 (m, 2H). ESI (+)/MS: 211 (M+H)⁺.

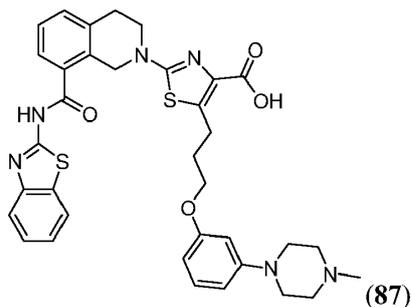
30

Etapa 2: Preparación del compuesto del título 86:

El compuesto del título **86** se preparó en forma de una sal de TFA de una forma similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** por el compuesto **86A**: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,96 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,98 Hz, 2H), 7,90-7,93 (d, J = 7,98 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,67 (d J = 7,67 Hz, 1H), 7,33-7,49 (m, 4H), 7,11-7,15 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,1 (t, J = 6,29 Hz, 2H), 3,70-3,74 (m, 2H), 3,19-3,23 (m, 2H), 3,03 (t, J = 5,83 Hz, 2H), 2,02-2,09 (m, 2H). ESI (+)/MS: 674 (M+H)⁺.

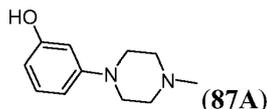
Ejemplo 87

Síntesis de ácido 2-[8-(benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenoxi]-propil}-tiazol-4-carboxílico (87):



10

Etapa 1: Preparación de 3-(4-metilpiperazin-1-il)fenol (87A):



15

El compuesto **87A** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **62A** sustituyendo el compuesto **45C** y la fenilpiperazina por paraformaldehído y 3-(piperazin-1-il)fenol, respectivamente: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,07 (s, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 6,36 (d, J = 8,13, 2,4 Hz, 2H), 8,28-8,29 (m, 1H), 6,18-6,21 (m, 1H), 3,04-3,07 (m, 4H), 2,41-2,43 (m, 4H), 2,21 (s, 3H). ESI (+)/MS: 193 (M+H)⁺.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título 87:

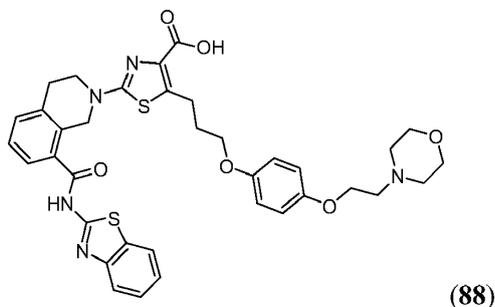
20

El compuesto del título **87** se preparó en forma de una sal de TFA de una forma similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** por el compuesto **87A**: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 12,85 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,98 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,34-7,50 (m, 4H), 7,12 (t, J = 8,13 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,13, 2,3 Hz, 1H), 6,50 (t, J = 2,15 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 8,29, 2,15 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,96 (t, J = 6,29 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 5,83 Hz, 2H), 3,10-3,18 (m, 5H), 3,03 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 2,90-2,98 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,95-2,02 (m, 2H). ESI (+)/MS: 669 (M+H)⁺.

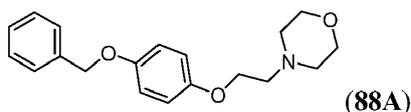
Ejemplo 88

25

Síntesis de ácido 2-[8-(benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-{3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenoxi]-propil}-tiazol-4-carboxílico (88):

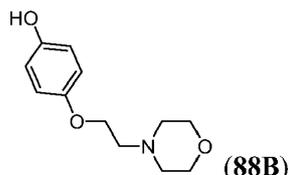


Etapa 1: Preparación de 4-(2-(4-(benciloxi)fenoxi)etil)morfolina (88A):



El compuesto **88A** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **35A** sustituyendo el compuesto **34B** y el compuesto **31F** por 2-morfolinoetanol y 4-(benciloxi)fenol, respectivamente: ESI (+)LC/MS: 314 (M+H)⁺.

5 Etapa 2: Preparación de 4-(2-morfolinoetoxi)fenol (88B):



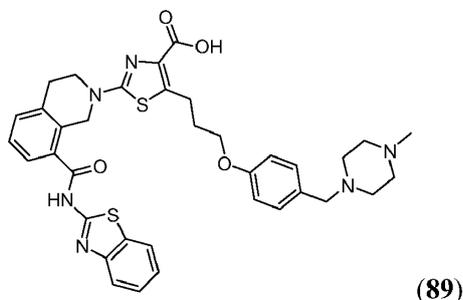
El compuesto **88B** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **31F** sustituyendo el compuesto **31E** por el compuesto **88A**: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,84 (s, 1H), 6,72-6,75 (m, 2H), 6,64-6,67 (m, 2H), 3,96 (d, J = 5,83 Hz, 2H), 3,55-3,58 (m, 4H), 2,63 (d, J = 5,83 Hz, 2H), 2,42-2,46 (m, 4H). ESI (+)/MS: 224 (M+H)⁺.

10 Etapa 3: Preparación del compuesto del título 88:

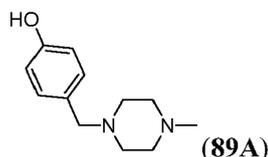
El compuesto del título **88** se preparó en forma de una sal de TFA de una forma similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** por el compuesto **88B**: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 12,86 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,98 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 6,86-6,94 (m, 4H), 4,83 (s, 2H), 4,25-4,27 (m, 2H), 3,91-4,02 (m, 4H), 3,73 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,14-3,22 (m, 4H), 3,03 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 1,94-2,01 (m, 2H). ESI (+)/MS: 700 (M+H)⁺.

Ejemplo 89

Síntesis de ácido 2-[8-(benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenoxi]-propil}-tiazol-4-carboxílico (89):



20 Etapa 1: Preparación de 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenol (89A)



El compuesto **89A** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **62A** sustituyendo el compuesto 45C y la fenilpiperazina por 4-hidroxibenzaldehído y 1-metilpiperazina, respectivamente: ESI (+)/MS: 207 (M+H)⁺.

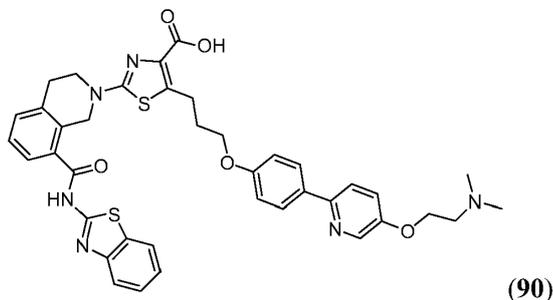
Etapa 2: Preparación del compuesto del título 89:

25 El compuesto del título **89** se preparó en forma de una sal de TFA de una forma similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** por el compuesto **89A**: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,03 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 7,34-7,50 (m, 4H), 7,28 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,98 (d, J = 6,29 Hz, 2H), 3,16-3,19 (m, 4H), 3,03 (t, J = 5,83 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,97-2,03 (m, 2H). ESI (+)/MS: 683 (M+H)⁺.

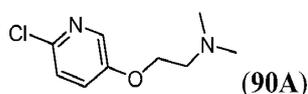
30

Ejemplo 90

Síntesis de ácido 2-[8-(benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-(3-{4-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-piridin-2-il]-fenoxy}-propil)-tiazol-4-carboxílico (90):

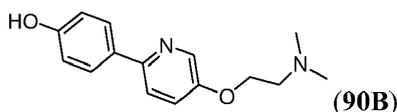


5 Etapa 1: Preparación de 2-(6-cloropiridin-3-iloxi)-N,N-dimetiletanamina (90A):



El compuesto **90** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **35A** sustituyendo el compuesto **34C** y el compuesto **31F** por 2-(dimetilamino)etanol y 6-cloropiridin-3-ol, respectivamente.

Etapa 2: 4-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)fenol (90B):



10 El compuesto **90B** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **34D** sustituyendo el compuesto **34C** y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico por el compuesto **90A** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, respectivamente: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,56 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,41 (dd, J = 8,59, 2,76 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 5,68 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 5,68 Hz, 2H), 2,22 (s, 6H). ESI (+)/MS: 258 (M+H)⁺.

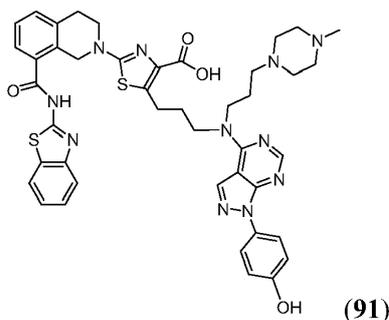
15

Etapa 3: Preparación del compuesto del título 90:

20 El compuesto del título **90** se preparó en forma de una sal de TFA de una forma similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** por el compuesto **90B**: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,60 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,37 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,33-7,51 (m, 5H), 6,99 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,42-4,45 (m, 2H), 4,04 (d, J = 6,29 Hz, 2H), 3,83 (d, J = 5,83 Hz, 1H), 3,55 (ancho, 2H), 3,16-3,21 (m, 2H), 3,03 (t, J = 5,83 Hz, 2H), 2,89 (s, 6H), 1,99-2,07 (m, 2H). ESI (+)/MS: 735 (M+H)⁺.

Ejemplo 91

25 Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-((1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)propil)tiazol-4-carboxílico (91):

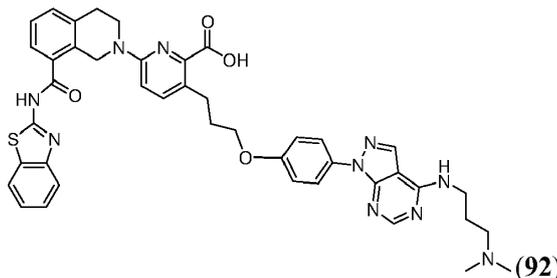


A una solución del compuesto **84A** (50 mg, 0,136 mmol) en DMF (5 ml) se añadió hidruro sódico (27,2 mg, 0,680 mmol) (60%). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se añadió el compuesto **2C** (77 mg, 0,122 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y se añadieron metanol (3 ml), NaOH al 10% y agua (1 ml). La mezcla se

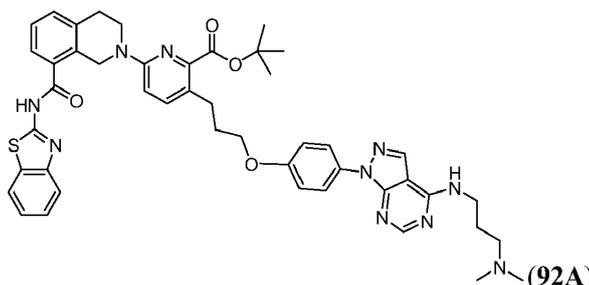
agitó durante la noche, se acidificó con TFA y se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de DMSO-metanol y se purificó por HPLC de fase inversa (fase móvil: acetonitrilo en solución acuosa de TFA al 0,1%, al 0% - 60% durante 60 min) para proporcionar el compuesto del título **91** en forma de una sal de TFA: RMN ¹H (500 MHz, PIRIDINA-D₅) δ ppm 8,62 (1 H, s), 8,41 (1 H, s), 8,35 (2 H, d), 7,94 (1 H, d), 7,89 (1 H, d), 7,77 - 7,81 (1 H, m), 7,43 (1 H, t), 7,24 - 7,33 (5 H, m), 5,15 (2 H, s), 3,93 - 4,01 (2 H, m), 3,87 (2 H, d), 3,81 (2 H, t), 3,45 (2 H, t), 2,92 (2 H, t), 2,79 - 2,85 (4 H, m), 2,62 - 2,69 (4 H, m), 2,42 - 2,47 (5 H, m), 2,18 - 2,28 (2 H, m), 1,89 - 1,98 (2 H, m); LCMS (APCI) m/e 844 (M+H).

Ejemplo 92

Síntesis de ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(4-(3-(dimetilamino)propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)picolínico (**92**):



Etapa 1: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(4-(3-(dimetilamino)propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)picolinato de *tert*-butilo (**92A**):



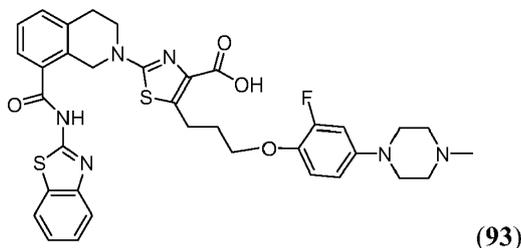
15 A una solución del compuesto **54A** (100 mg, 0,320 mmol) en DMF (5 ml) se añadió hidruro sódico (60%, 38,4 mg, 0,960 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se añadió el compuesto **96D** (168 mg, 0,256 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y se purificó por HPLC de fase inversa (fase móvil: acetonitrilo en solución acuosa de TFA al 0,1%, al 0% - 70% durante 70 min) para proporcionar el compuesto del título **92A** en forma de una sal de TFA. LCMS (APCI) m/e 839 (M+H).

20 Etapa 2: Preparación del compuesto del título **92**:

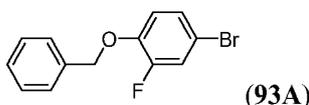
El compuesto **92A** (90 mg, 0,107 mmol) y trietilsilano (37,4 mg, 0,322 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (3 ml, 38,9 mmol) durante 4 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (fase móvil: acetonitrilo en solución acuosa de TFA al 0,1%, al 0%-60% durante 70 min) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de TFA: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,82 (1 H, s), 9,37 (1 H, s), 8,55 (1 H, t), 8,34 (1 H, d), 8,03 (1 H, d), 7,96 - 8,01 (2 H, m), 7,79 (1 H, d), 7,55 - 7,63 (2 H, m), 7,44 - 7,50 (2 H, m), 7,39 - 7,43 (1 H, m), 7,35 (2 H, t), 7,05 - 7,09 (2 H, m), 6,97 (1 H, d), 4,93 (2 H, s), 3,99 (2 H, q), 3,87 (2 H, t), 3,43 - 3,70 (2 H, m), 3,12 - 3,18 (2 H, m), 2,99 (2 H, t), 2,82 - 2,87 (2 H, m), 2,80 (6 H, s), 1,91 - 2,05 (4 H, m). LCMS (APCI) 783 (M+H).

Ejemplo 93

Síntesis de ácido 2-[8-(benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-{3-[2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenoxi]-propil}-tiazol-4-carboxílico (93):

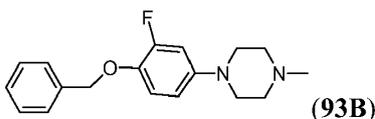


5 Etapa 1: Preparación de 1-(benciloxi)-4-bromo-2-fluorobenceno (93A):



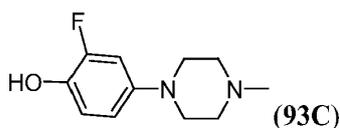
El 4-bromo-2-fluorofenol (2,557 g, 13,39 mmol) y (bromometil)benceno (1,590 ml, 13,39 mmol) en DMF (20ml) se trataron con K_2CO_3 (3,70 g, 26,8 mmol) durante la noche. La reacción después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el compuesto del título.
10 LCMS (APCI) m/e 282 (M+H).

Etapa 2: Preparación de 1-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-4-metilpiperazina (93B):



Un vial secado en horno se cargó con t-BuONa (360 mg, 3,75 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (51,5 mg, 0,056 mmol) y (S)-BINAP (105 mg, 0,169 mmol). Se añadieron tolueno (5 ml), el compuesto del ejemplo 93A (527mg, 1,875 mmol) y 1-metilpiperazina (416 μ l, 3,75 mmol). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno y el vial se selló y se calentó a 80°C durante la noche. La reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (fase móvil: acetonitrilo en solución acuosa de TFA al 0,1%, al 0% - 50% durante 40 min) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de TFA: LCMS (APCI) m/e 301 (M+H).
15

Etapa 3: Preparación de 2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenol (93C):



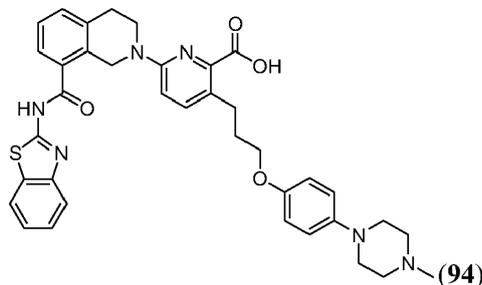
El compuesto **93B** (230 mg, 0,766 mmol) en MeOH (5 ml) se trató con Pd/C al 10% (48 mg, 0,045 mmol) en atmósfera de H_2 durante la noche. El material insoluble se separó por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (fase móvil: acetonitrilo en solución acuosa de TFA al 0,1%, al 0% - 30% durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de TFA: LCMS (APCI) m/e 211 (M+H).
20
25

Etapa 4: Preparación del compuesto del título 93:

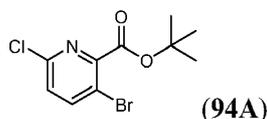
El compuesto del título **92** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 54 sustituyendo el compuesto **54A** por el compuesto **93**: RMN 1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 12,85 (1 H, s), 9,64 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,43 - 7,51 (2 H, m), 7,33 - 7,42 (2 H, m), 7,03 (1 H, t), 6,92 (1 H, dd), 6,70 (1 H, dd), 4,83 (2 H, s), 3,98 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,40 - 3,55 (2 H, m), 3,33 - 3,39 (2 H, m), 3,09 - 3,20 (4 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,85 - 2,95 (2 H, m), 2,84 (3 H, s), 1,93 - 2,02 (2 H, m). LCMS (APCI) m/e 687 (M+H).
30

Ejemplo 94

Síntesis de ácido 6-[8-(benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenoxi]-propil}-piridina-2-carboxílico (94):

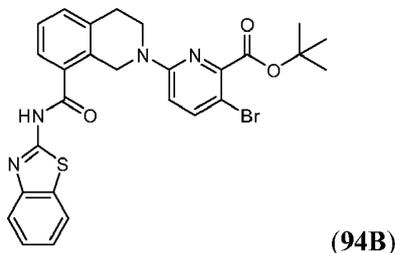


- 5 Etapa 1: Preparación de 3-bromo-6-cloropicolinato de *tert*-butilo (94A):



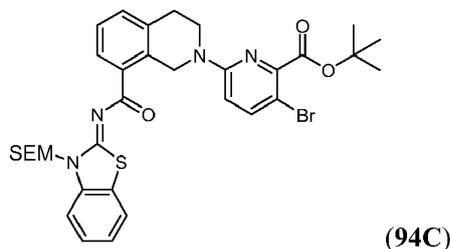
- 10 Se añadió cloruro de tosilo (7,7 g, 40,4 mmol) a una solución de ácido 2-cloro-5-bromo-picolínico (4 g, 17 mmol) y piridina (9,2 ml, 114 mmol) en 33 ml de t-BuOH a 0°C. Después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después se añadió NaHCO₃ (sat.) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente orgánico dio el compuesto deseado **94A**, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,27 (1 H, d), 7,63 (1 H, d), 1,57 (9 H, s).

Etapa 2: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-bromopicolinato de *tert*-butilo (94B):



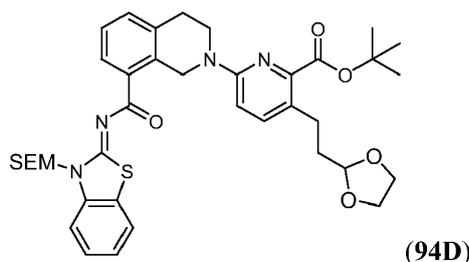
- 15 Se secaron Cs₂CO₃ (4,1 g, 12,6 mmol) y tamices de 4Å a vacío a 150°C durante 6 a 10 horas antes de empezar la reacción. Después de enfriar a temperatura ambiente, se transfirieron el compuesto 94A (0,736g, 2,53 mmol) y el compuesto **1B** (1,62 g, 3 mmol) al recipiente de reacción y la atmósfera se purgó con nitrógeno. Después se añadieron 12 ml de DMA anhidra y la reacción se agitó a 120°C durante 12 horas. La mezcla enfriada después se diluyó con acetato de etilo y ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se lavó 3 veces con ácido cítrico, una vez con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración proporcionó una película/espuma naranja. La purificación en FlashMaster (SiO₂, acetato de etilo/éter de petróleo de 0:100 a 40:60) proporcionó un sólido blanco (1,15 g, 80% de rendimiento): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,84 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,77 (2 H, m), 7,58 (1 H, d), 7,40 (4 H, m), 6,86 (1 H, d), 4,92 (2 H, s), 3,78 (2 H, t), 3,01 (2 H, t), 1,34 (9 H, s).

- 25 Etapa 3: Preparación de (Z)-3-bromo-6-(8-(3-((2-(trimetilsilil)eto)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de *tert*-butilo (94C):



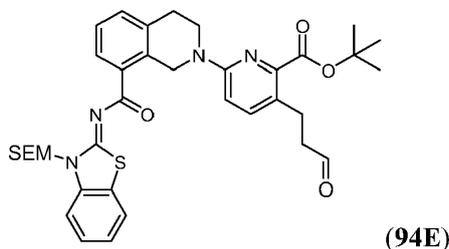
El compuesto **94B** (350 mg, 0,62 mmol) se disolvió en THF. Se añadieron sucesivamente NEt_3 (127 μl , 0,91 mmol) y SEMCI (135 μl , 0,74 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se concentró. El residuo se recogió en acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de concentrar, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando el FlashMaster: SiO_2 , acetato de etilo/éter de petróleo de 0:100 a 30:70. Se obtuvo un sólido espumoso amarillo pálido **94B** como una mezcla de dos isómeros inseparables (276 mg, 64%).

Etapa 4: Preparación de (Z)-3-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-6-(8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de terc-butilo (**94D**):



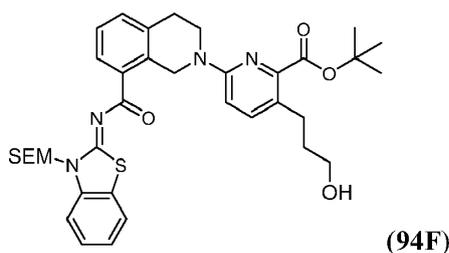
Una mezcla del compuesto **94C** (2,97 g, 4,27 mmol), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,35 g, 0,854 mmol) y acetato de paladio (0,096 g, 0,427 mmol) en THF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A esta solución se añadió gota a gota bromuro de (2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)zinc(II) 0,5 M (17,08 ml, 8,54 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. Se añadieron a la solución 2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (170 mg), acetato de paladio (42 mg) y bromuro de (2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)zinc(II) (15 ml). La mezcla resultante se agitó durante otras 6 horas y se concentró. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con hexanos:EtOAc 7:3 para dar 2,75 g del producto deseado **94D** que es una mezcla de dos isómeros. APCI (+) LC/MS: 717 (M+H)⁺.

Etapa 5: Preparación de (Z)-3-(3-oxopropil)-6-(8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de terc-butilo (**94E**):



El compuesto **94D** (1,47 g) se disolvió en THF (30 ml). A esta solución se añadió HCl al 5% (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 48°C durante 90 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO_3 hasta que no se liberaba más CO_2 . La solución se concentró a vacío. El residuo se redisolvió en EtOAc, y se trató con agua (100 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con Hex:EtOAc 7:3 para dar 1,10 g del compuesto del título **94E** (80%): APCI (+) LC/MS: 673 (M+H)⁺.

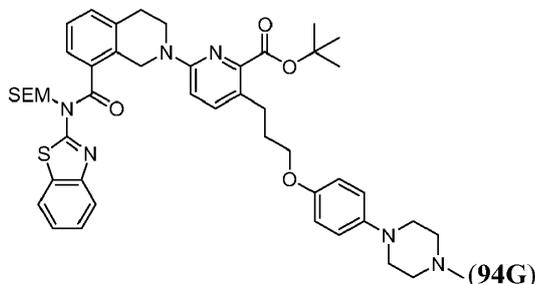
Etapa 6: Preparación de (Z)-3-(3-hidroxiopropil)-6-(8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de terc-butilo (**94F**):



El compuesto **94E** (0,91 g, 1,351 mmol) en THF (30 ml) y metanol (5 ml) se trató con NaBH_4 (0,102 g, 2,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Se separaron los disolventes a vacío. El residuo se volvió a

disolver en EtOAc y se trató con agua. Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 0,75 g del compuesto del título **94F** (82%): APCI (+) LC/MS: 675 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

- 5 Etapa 7: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)picolinato de terc-butilo (**94G**):



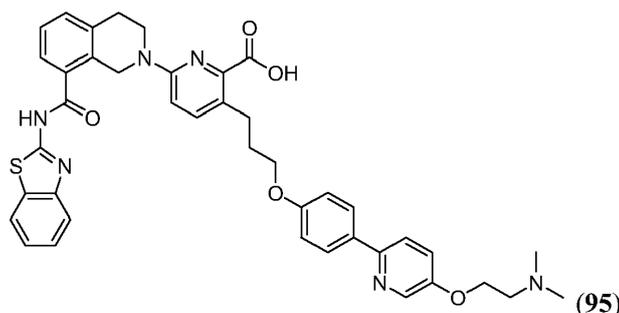
- 10 El compuesto del título **94G** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **35A** sustituyendo el compuesto **34D** y el compuesto **31F** por el compuesto **94F** y el compuesto **82A**, respectivamente: ESI (+)LC/MS: 849 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}-\text{NH}_4$)⁺.

Etapa 7: Preparación del compuesto del título 94:

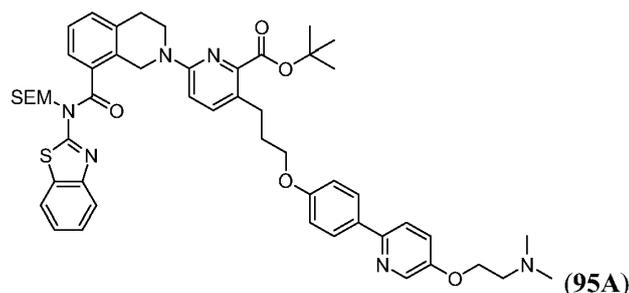
- 15 El compuesto **94G** (0,012 g) en dioxano (2 ml) se trató con HCl 4 N en dioxano (2 ml) y metanol (0,5 ml). La solución se agitó a 60°C durante 6 horas. Se separó el disolvente, y el residuo se purificó por HPLC Prep para dar el compuesto del título **94** en forma de una sal de TFA: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 12,85 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 9,70 (d, J = 9,46 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,34-7,50 (m, 4H), 6,96 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,90-6,93 (m, 2H), 6,81-6,84 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,85-3,87 (m, 4H), 3,62-3,64 (m, 2H), 3,12-3,18 (m, 2H), 2,98 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,79-2,86 (m, 7H), 1,86-1,93 (m, 2H), 1,26-1,28 (m, 2H). ESI (+)LC/MS: 663 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 95

- 20 Síntesis de ácido 6-[8-(benzotiazol-2-ilcarbamoi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-(3-[4-[5-(2-dimetilamino-etoxi)piridin-2-il]-fenoxi]-propil)-piridina-2-carboxílico (**95**):



Etapa 1: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(5-(2-dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)fenoxi)propil)picolinato de terc-butilo (**95A**):



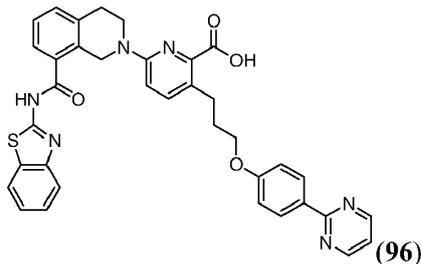
- 25 El compuesto **95A** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **35A** sustituyendo el compuesto **34D** y el compuesto **31F** por el compuesto **94F** y el compuesto **90B**, respectivamente: ESI (+)LC/MS: 915 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}-\text{NH}_4$)⁺.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título 95:

El compuesto del título **95** se preparó de una forma similar a la síntesis de Ejemplo **94** sustituyendo el compuesto **94G** por el compuesto **95A**: RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 12,80 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,39 (d, J = 3,07 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,33-7,61 (m, 7H), 6,96-7,00 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,43-4,45 (m, 2H), 3,99 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,69 (d, J = 5,98 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 5,83 Hz, 2H), 2,82-2,89 (m, 8H), 1,93-2,01 (m, 2H). ESI (+)/MS: 729 (M+H) $^+$.

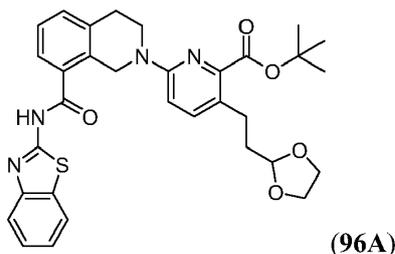
Ejemplo 96

Síntesis de ácido 6-[8-(benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-[3-(4-pirimidin-2-il-fenoxi)-propil]-piridina-2-carboxílico (96):



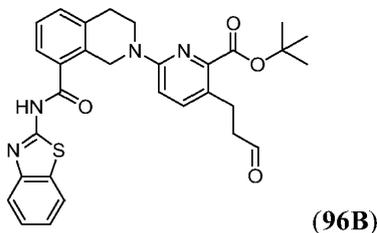
10

Etapa 1: Preparación de 3-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de terc-butilo (96A):



Una mezcla del compuesto **94B** (8,0 g, 14,15 mmol), dicitohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (1,162 g, 2,83 mmol) y acetato de paladio (0,318 g, 1,415 mmol) en THF (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A esta solución se añadió bromuro de (2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)zinc(II) 0,5 M (56,6 ml, 28,3 mmol) gota a gota mediante un embudo de adición a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. Se separó el disolvente, y el residuo se cargó en una columna de sílice y se eluyó con hexanos:EtOAc 7:3 para dar 7,58 g del producto deseado **96A**: APCI (+)LC/MS: 587 (M+H) $^+$.

Etapa 2: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-oxopropil)picolinato de terc-butilo (96B):

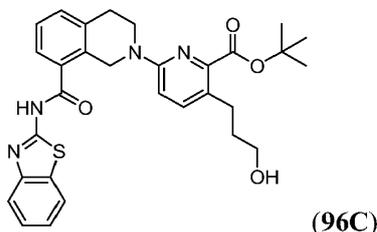


El compuesto **96A** (7,58 g) se disolvió en THF (120 ml). A esta solución se añadió HCl ac. al 5% (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a 48°C durante 90 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ hasta que no se liberaba más CO₂. La solución se concentró a vacío. El residuo se volvió a disolver en EtOAc, y se trató con agua (500 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con Hex:EtOAc 7:3 para dar 5,5 g del compuesto del título **96B** (78%): APCI (+)LC/MS: 543 (M+H) $^+$.

25

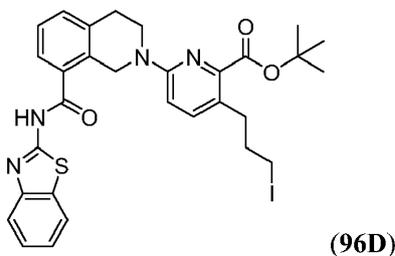
30

Etapa 3: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-hidroxipropil)picolinato de terc-butilo (96C):



5 El compuesto **96B** (5,5 g, 10,14 mmol) en THF (100 ml) y metanol (20 ml) se trató con NaBH₄ (0,767 g, 20,28 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 1 hora. Los disolventes se separaron a vacío. El residuo se volvió a disolver en EtOAc y se trató con agua. Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 5,13 g del compuesto del título **96C** (93%): APCI (+)LC/MS: 545 (M+H)⁺.

10 Etapa 4: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-yodopropil)picolinato de terc-butilo (96D):



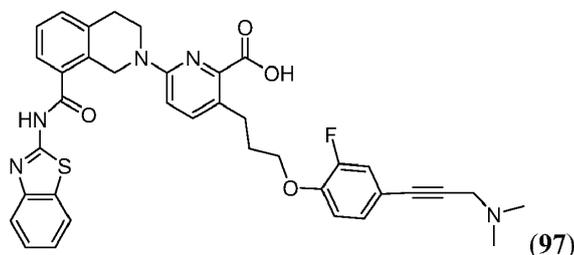
El compuesto **96D** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **98A** sustituyendo el compuesto **94F** por el compuesto **96C**; APCI (+)LC/MS: 655 (M+H)⁺.

15 Etapa 5: Preparación del compuesto del título 96:

20 El compuesto del título **96** se preparó en forma de una sal de TFA de una forma similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** por el compuesto **96D**: ESI (+)MS: 643 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 12,84 (s, 1H), 8,863 (d, J = 4,48, 2H), 8,32 (d, J = 8,85 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 3H), 7,03 (d, J = 9,15 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,01-4,04 (m, 2H), 3,87 (d, J = 5,95 Hz, 2H), 2,99(d, J = 5,65 Hz, 2H), 2,83-2,86 (m, 2H), 1,95-2,01 (m, 2H). ESI (+)MS: 643 (M+H)⁺.

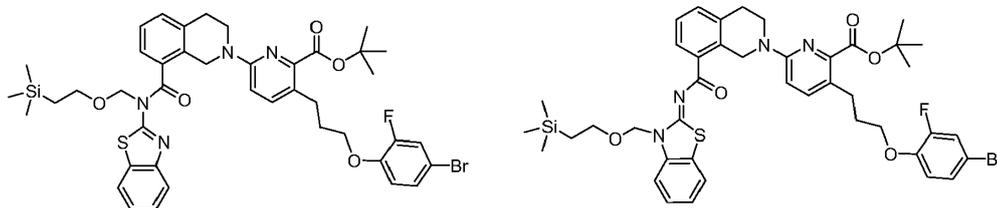
Ejemplo 97

Síntesis de ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)picolínico (97):



25

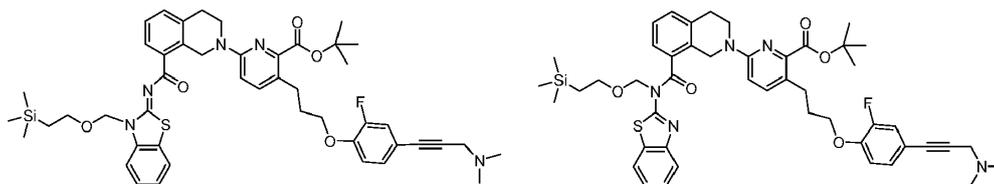
Etapa 1: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-bromo-2-fluorofenoxi)propil)picolinato de terc-butilo (**97A¹**); y (Z)-3-(3-(4-bromo-2-fluorofenoxi)propil)-6-(8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de terc-butilo (**97A²**):



5 **97A¹** **97A²**

A una solución del compuesto **94F** (110 mg, 0,163 mmol), 4-bromo-2-fluorofenol (62,3 mg, 0,326 mmol) y trifenilfosfina (64,1 mg, 0,244 mmol) en THF (3 ml) se añadió (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (56,3 mg, 0,244 mmol). La reacción se agitó durante 2 h y se añadió agua (0,5 ml). La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con DCM para proporcionar el compuesto **97A¹** y el compuesto **97A²**; LCMS (APCI) m/e 848 (M+H).

Etapa 2: Preparación de (Z)-3-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)-6-(8-(3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ilidencarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de terc-butilo (**97B¹**); y 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)picolinato de terc-butilo (**97B²**)



15 **97B¹** **97B²**

A una mezcla del compuesto **97A¹** y el compuesto **97A²** (90 mg, 0,106 mmol), N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (0,034 ml, 0,318 mmol), (PPh₃)₂PdCl₂ (22,35 mg, 0,032 mmol), TEA (0,074 ml, 0,531 mmol) en DMF (2 ml) se añadió yoduro de cobre(I) (2,022 mg, 0,01mmol). La mezcla resultante se calentó a 100°C en un baño de aceite durante la noche y se purificó por HPLC de fase inversa (fase móvil: acetonitrilo en solución acuosa de TFA al 0,1%, al 10% - 95% durante 60 min) para proporcionar los compuestos **97B¹** y **97B²** en forma de sales de TFA: LCMS (APCI) m/e 850 (M+H).

Etapa 3: Preparación del compuesto del título 97:

El compuesto **97B¹** y el compuesto **97B²** (60 mg, 0,071 mmol) en DCM (2 ml) se trataron con cloruro de hidrógeno 2 N en éter (0,15 ml), 0,423 mmol) durante 2 h y la mezcla de reacción se concentró. El residuo en THF (2 ml) y MeOH (2 ml) se trató con hidróxido sódico al 10% (256 µl, 0,639 mmol) a 70°C durante la noche y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (fase móvil: acetonitrilo en solución acuosa de TFA al 0,1%, al 0% - 70% durante 60 min) para proporcionar el compuesto del título **97** en forma de una sal de TFA: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,79 (1 H, s), 10,17 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,53 - 7,63 (2 H, m), 7,45 - 7,50 (1 H, m), 7,39 - 7,44 (2 H, m), 7,28 - 7,38 (3 H, m), 7,17 (1 H, t), 6,96 (1 H, d), 4,93 (2 H, s), 4,30 (2 H, s), 4,06 (2 H, t), 3,87 (2 H, t), 2,99 (2 H, t), 2,78 - 2,90 (8 H, m), 1,91 - 2,05 (2 H, m); LCMS (APCI) m/e 664 (M+H).

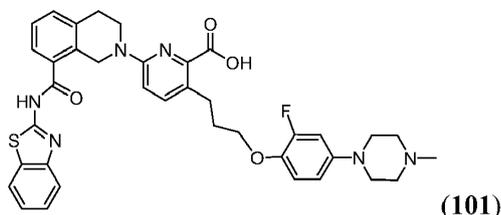
Los compuestos **97B**¹ y **97B**² (25 mg, 0,029 mmol) en MeOH (5 ml) se trataron con óxido de platino(IV) (5,34 mg, 0,024 mmol) durante la noche. El material insoluble se separó por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar los compuestos **100A**¹ y **100A**²: LCMS (APCI) m/e 854 (M+H).

Etapa 2: Preparación del compuesto del título **100**:

- 5 El compuesto **99** (20 mg, 0,023 mmol) en DCM (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml) se trató con HCl 2 N en éter (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (fase móvil: acetonitrilo en solución acuosa de TFA al 0,1%, al 0% - 70% durante 60 min) para proporcionar el compuesto del título **100** en forma de una sal de TFA: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,82 (1 H, s), 9,34 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,60 (1 H, d), 7,56 (1 H, d), 7,45 - 7,51 (1 H, m), 7,39 - 7,43 (1 H, m),
10 7,33 - 7,38 (2 H, m), 7,01 - 7,11 (2 H, m), 6,92 - 6,97 (2 H, m), 4,93 (2 H, s), 3,94 - 4,01 (2 H, m), 3,87 (2 H, t), 2,95 - 3,04 (4 H, m), 2,79 - 2,85 (2 H, m), 2,76 (3 H, s), 2,75 (3 H, s), 2,52 - 2,58 (2 H, m), 1,84 - 1,98 (4 H, m). LCMS (APCI) m/e 668 (M+H).

Ejemplo 101

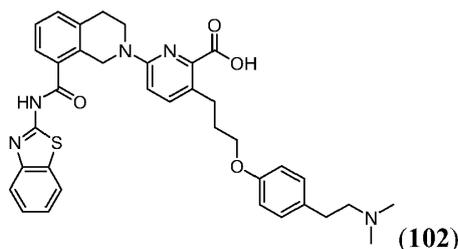
- 15 Síntesis de ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)picolínico (101):



- El compuesto del título **101** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 54 sustituyendo el compuesto **54A** y el compuesto **2C** por el compuesto **93** y el compuesto **96D**, respectivamente: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,80 (1 H, s), 9,61 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,60 (1 H, d), 7,55 (1 H, d),
20 7,44 - 7,51 (1 H, m), 7,39 - 7,43 (1 H, m), 7,33 - 7,38 (2 H, m), 7,02 (1 H, t), 6,90 - 6,98 (2 H, m), 6,70 (1 H, dd), 4,93 (2 H, s), 3,93 (2 H, t), 3,86 (2 H, t), 3,67 - 3,75 (2 H, m), 3,26 - 3,37 (2 H, m), 3,06 - 3,20 (2 H, m), 2,99 (2 H, t), 2,76 - 2,93 (7 H, m), 1,86 - 1,99 (2 H, m); LCMS (APCI) m/e 681 (M+H).

Ejemplo 102

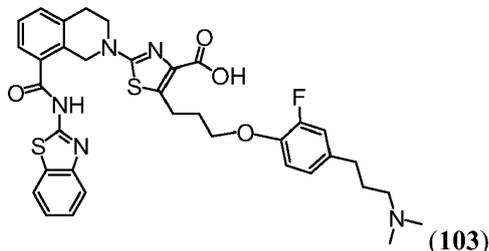
- 25 Síntesis de ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(2-(dimetilamino)etil)fenoxi)propil)picolínico (102):



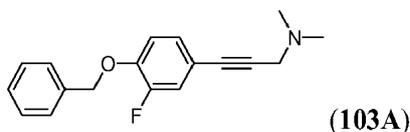
- El hidrocloreto del 4-(2-(dimetilamino)etil)fenol (60,5 mg, 0,300 mmol) en DMF (2 ml) se trató con Et₃N (84 μl, 0,60 mmol), se agitó durante 10 minutos, y después se trató con NaH (24,0 mg, 0,60 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla de reacción se trató con los compuestos **98A**¹ y **98A**² (157 mg, 0,2 mmol) y se agitó durante 5
30 horas. Después de este tiempo la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH en CH₂Cl₂ de 0 a 6%. El material cromatografiado se trató sucesivamente con trietilsilano (220 μl, 1,377 mmol) y TFA (1 ml, 12,98 mmol). Se añadió gota a gota diclorometano (0,3 ml) hasta que la mezcla de reacción se hizo homogénea. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 6
35 horas. Después de este tiempo los disolventes se evaporaron y el compuesto se purificó por HPLC (la HPLC de fase inversa preparativa se llevó a cabo en un sistema de HPLC Waters automático usando un cartucho SunFire C18 prep, 250 mm × 50 mm d.i., 10 μm, y un caudal de 25 ml/min; λ= 214, 245 nm; fase móvil A, TFA al 0,1% en H₂O; fase móvil B, CH₃CN; gradiente lineal de 0-70% de B en 30 min) para proporcionar el producto en forma de un sólido amarillo claro con 10% de rendimiento: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,84 (1 H, s), 9,29 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,61 (1 H, m), 7,56 (1 H, d), 7,48 (1 H, m), 7,42 (1 H, m), 7,36 (2 H, m), 7,17 (2 H, m), 6,96 (1 H, d),
40 6,88 (2 H, m), 4,92 (2 H, s), 3,89 (4 H, m), 3,24 (4 H, m), 2,98 (2 H, m), 2,87 (2 H, m), 2,81 (6 H, d), 1,93 (2 H, m). MS (ESI(+)) m/e 636 (M+H).

Ejemplo 103

Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)propil)-2-fluorofenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (103):

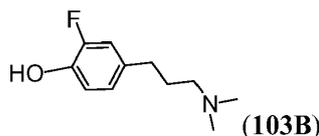


- 5 Etapa 1: Preparación de 3-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)-N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (103A):



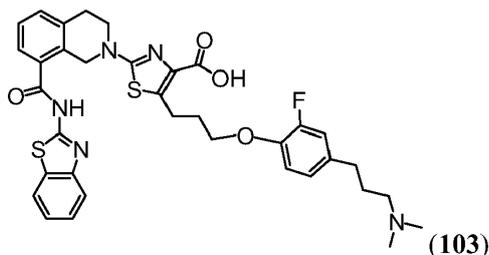
El compuesto del título **103A** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 2 con el ejemplo 97 sustituyendo el compuesto **97A** por el compuesto **93A**: LCMS (APCI) 284 (M+H).

- Etapa 2: Preparación de 4-(3-(dimetilamino)propil)-2-fluorofenol (103B):



- 10 El compuesto del título **103B** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 93 sustituyendo el compuesto **93B** por el compuesto **103A**: LCMS (APCI) 198 (M+H).

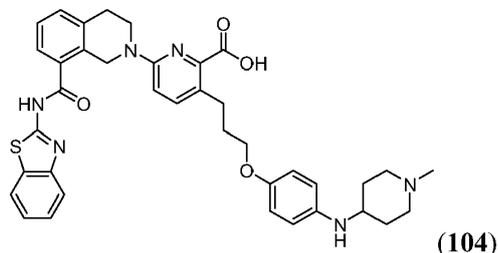
- Etapa 3: Preparación del compuesto del título 103:



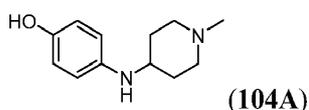
- 15 El compuesto del título **103** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 54 sustituyendo el compuesto **54A** por el compuesto **103B**. El compuesto del título **103** se obtuvo en forma de una sal de TFA: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,90 (2 H, s ancho), 9,43 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,80 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,43 - 7,50 (2 H, m), 7,34 - 7,42 (2 H, m), 7,02 - 7,10 (2 H, m), 6,94 (1 H, d), 4,83 (2 H, s), 4,02 (2 H, t), 3,68 - 3,76 (2 H, m), 3,14 - 3,20 (2 H, m), 2,96 - 3,06 (4 H, m), 2,76 (3 H, s), 2,75 (3 H, s), 2,51 - 2,58 (2 H, m), 1,97 - 2,04 (2 H, m), 1,84 - 1,91 (2 H, m). LCMS (APCI) 674 (M+H).
- 20

Ejemplo 104

Síntesis de ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenoxi)propil)picolínico (104)

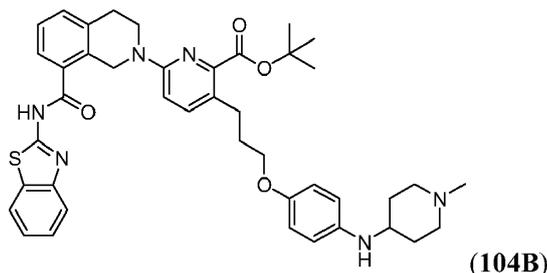


- 5 Etapa 1: Preparación de 4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenol (104A):



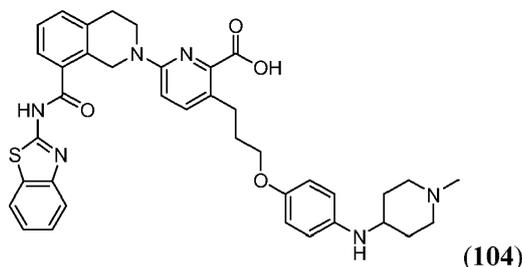
El compuesto **104A** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **62A** sustituyendo la 1-fenilpiperazina y el compuesto **45C** por 4-aminofenol y 1-metilpiperidin-4-ona, respectivamente: ESI (+)/LC/MS: 207 (M+H)⁺.

- 10 Etapa 2: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenoxi)propil)picolinato de terc-butilo (104B):



- 15 El compuesto **104B** se preparó en forma de una sal de TFA de una forma similar a la síntesis de etapa 2 del ejemplo 51 sustituyendo el compuesto **51A** y el compuesto **2C** por el compuesto **104A** y el compuesto **96D**, respectivamente: APCI (+)/LC/MS: 733 (M+H)⁺.

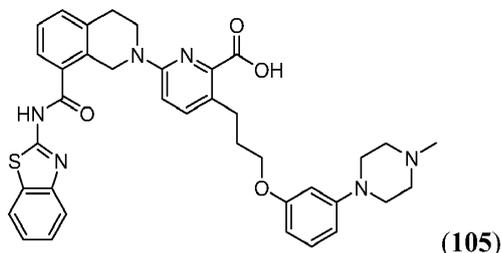
Etapa 3: Preparación del compuesto del título **104**:



- 20 El compuesto del título **104** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **94** sustituyendo el compuesto **94G** por el compuesto **104B**: RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 12,84 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,34-7,49 (m, 4H), 6,96 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 6,60-6,79 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,81-3,88 (m, 4H), 2,97-3,00 (m, 4H), 2,74-2,80 (m, 4H), 2,10-2,13 (m, 2H), 1,87-1,92 (m, 4H) ESI (+)/MS: 677 (M+H)⁺.

Ejemplo 105

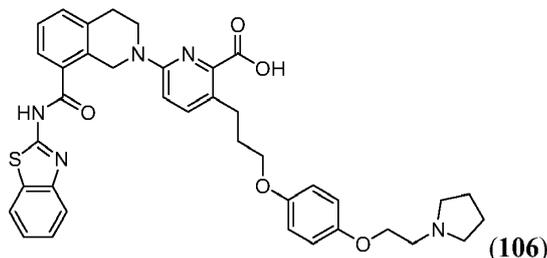
Síntesis de ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)picolínico (105):



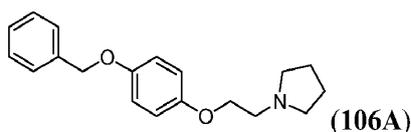
- 5 El compuesto **87A** (0,032 g, 0,017 mmol) en DMF (3 ml) se trató con hidruro sódico al 60% (0,018 g, 0,46 mmol) a 0°C. La solución se agitó durante 10 min. A esta solución se añadió el compuesto **96D** (0,10 g, 0,15 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después la reacción se calentó a 60°C durante 4 horas. Después se inactivó con metanol (1 ml). Se añadió HCl conc. (0,5 ml), y la solución se filtró a través de un filtro de jeringa. Después el filtrado se purificó por HPLC Prep para dar el compuesto del título **105** en forma de una sal de TFA: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 12,85 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,34-7,49 (m, 4H), 7,13 (t, J = 8,24 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 8,39, 1,98 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,42 (d, J = 8,24, 2,14 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,82-3,92 (m, 6H), 3,09-3,13 (m, 2H), 2,99 (t, J = 5,64 Hz, 1H), 2,90-2,94 (m, 2H), 2,79-2,85 (m, 4H), 1,89-1,95 (m, 2H) ESI (+)/MS: 663 (M+H)⁺.
- 10

Ejemplo 106

- 15 Síntesis de ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenoxi)propil)picolínico (106):

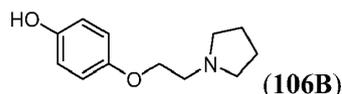


Etapa 1: Preparación de 1-(2-(4-(benciloxi)fenoxi)etil)pirrolidina (106A):



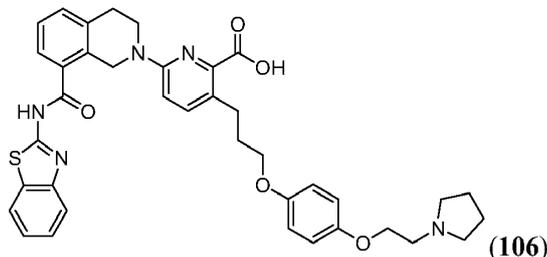
- 20 El compuesto **106A** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **35A** sustituyendo el compuesto **34D** y el compuesto **31F** por 2-(pirrolidin-1-il)etanol y 4-(benciloxi)fenol, respectivamente: DCI (+)MS: 298 (M+H)⁺.

Etapa 2: Preparación de 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenol (**106B**):



- 25 El compuesto **106B** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **31F** sustituyendo el compuesto **31E** por el compuesto **106A**: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,88 (s, 1H), 6,72-6,75 (m, 2H), 6,64-6,67 (m, 2H), 3,94 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,72 (d, J = 5,95 Hz, 2H), 2,48-2,51 (m, 4H), 1,65-1,68 (m, 4H) ESI (+)/MS: 208 (M+H)⁺.

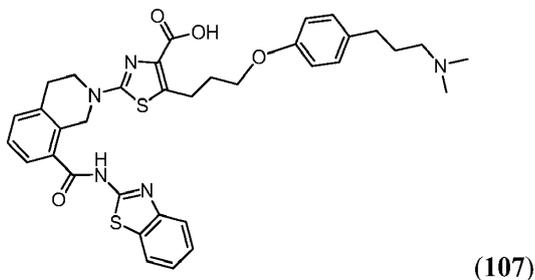
Etapa 3: Preparación del compuesto del título **106**:



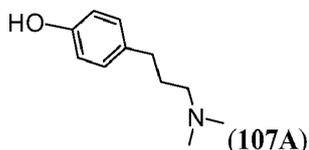
5 El compuesto del título **106** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **105** sustituyendo el compuesto **87C** por el compuesto **106B**: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 12,84 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,34-7,50 (m, 4H), 6,86-6,97 (m, 6H), 4,92 (s, 2H), 4,19-4,21 (m, 2H), 3,86-3,89 (m, 6H), 3,08-3,13 (m, 4H), 2,98 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,79-2,82 (m, 2H), 1,87-2,05 (m, 6H) ESI (+)/MS: 678 (M+H)⁺.

Ejemplo 107

10 Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)propil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (107):



Etapa 1: Preparación de 4-(3-(dimetilamino)propil)fenol (107A):



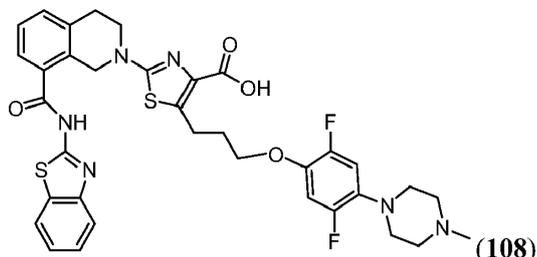
15 El compuesto **107A** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 100 sustituyendo el compuesto **97B**¹ y el compuesto **97B**² por el compuesto **74A**: LCMS (APCI) 180 (M+H).

Etapa 2: Preparación del compuesto del título 107:

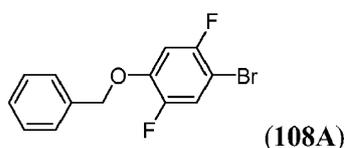
20 El compuesto del título **107** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 54 sustituyendo el compuesto **54A** por el compuesto **107A**. El compuesto del título **107** se obtuvo en forma de una sal de TFA: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 12,90 (2 H, br, s), 9,41 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,80 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,44 - 7,50 (2 H, m), 7,34 - 7,41 (2 H, m), 7,10 (2 H, d), 6,84 (2 H, d), 4,83 (2 H, s), 3,94 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,17 (2 H, t), 2,96 - 3,06 (4 H, m), 2,76 (3 H, s), 2,75 (3 H, s), 2,51 - 2,56 (2 H, m), 1,96 - 2,02 (2 H, m), 1,83 - 1,90 (2 H, m); LCMS (APCI) 656 (M+H).

Ejemplo 108

Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(2,5-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (108):

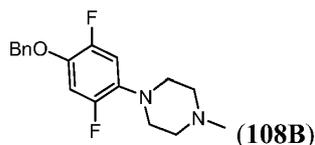


- 5 Etapa 1: Preparación de 1-(benciloxi)-4-bromo-2,5-difluorobenceno (108A):



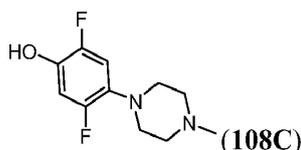
El compuesto **108A** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 93 sustituyendo el 4-bromo-2-fluorofenol por 4-bromo-2,5-difluorofenol.

- Etapa 2: Preparación de 1-(4-(benciloxi)-2,5-difluorofenil)-4-metilpiperazina (108B):



- 10 El compuesto **108B** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 93 sustituyendo el compuesto **93A** por el compuesto **108A**: LCMS (APCI) 319 (M+H).

- Etapa 3: Preparación de 2,5-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenol (108C):



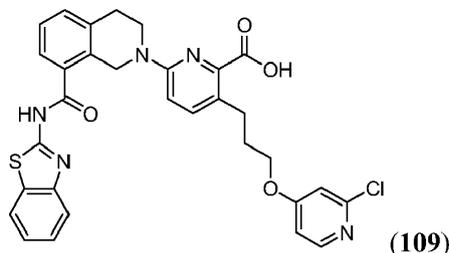
- 15 El compuesto **108C** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 93 sustituyendo el compuesto **93B** por el compuesto **108B**: LCMS (APCI) 229 (M+H).

- Etapa 4: Preparación del compuesto del título 108:

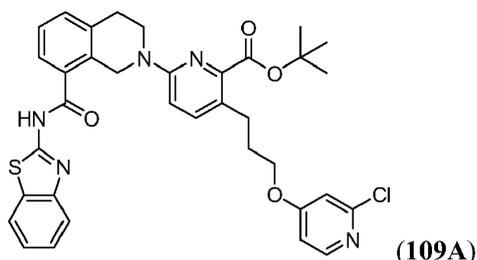
- 20 El compuesto del título **108** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 54 sustituyendo el compuesto **54A** por el compuesto **108C**. El compuesto del título **108** se obtuvo en forma de una sal de TFA: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,89 (2 H, s), 9,64 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,43 - 7,50 (2 H, m), 7,33 - 7,41 (2 H, m), 7,05 - 7,16 (2 H, m), 4,83 (2 H, s), 4,02 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,45 - 3,56 (2 H, m), 3,34 - 3,48 (2 H, m), 3,11 - 3,24 (4 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,87 - 2,98 (2 H, m), 2,85 (3 H, d), 1,94 - 2,03 (2 H, m). LCMS (APCI) 705 (M+H).

Ejemplo 109

Síntesis de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(2-cloropiridin-4-iloxi)propil)picolinato de terc-butilo (109):



- 5 Etapa 1: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(2-cloropiridin-4-iloxi)propil)picolinato de terc-butilo (109A):



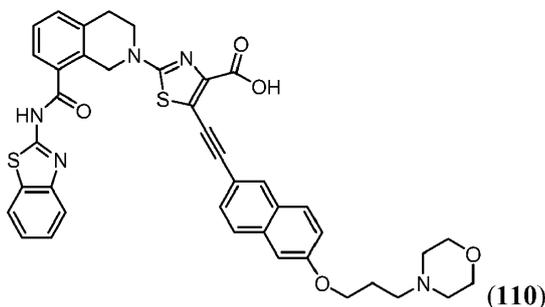
- 10 El compuesto **109A** se preparó en forma de una sal de TFA de una forma similar a la síntesis del compuesto 51 sustituyendo el compuesto **51A** y el compuesto **2C** por el compuesto **96D** y 2-cloropiridin-4-ol, respectivamente: APCI (+)/LC/MS: 657 (M+H)⁺.

Etapa 2: Preparación del compuesto del título 109B:

- 15 El compuesto del título **109** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **94** sustituyendo el compuesto **94G** por el compuesto **109A**: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 12,85 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,34-7,49 (m, 4H), 7,09 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 6,94-6,97 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,06 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,78-2,82 (m, 2H), 1,92-1,98 (m, 2H); ESI (+)/MS: 600 (M+H)⁺.

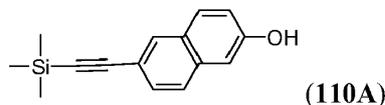
Ejemplo 110

Etapa 1: ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-((6-(3-morfolinopropoxi)naftalen-2-il)etnil)tiazol-4-carboxílico (110):



20

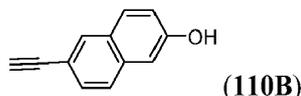
Etapa 1: Preparación de 6-((trimetilsilil)etnil)naftalen-2-ol (110A):



- 25 A una mezcla de 6-bromonaftalen-2-ol (3,8 g, 17,04 mmol), etniltrimetilsilano (7,08 ml, 51,1 mmol), (PPh₃)₂PdCl₂ (1,79 g, 2,56 mmol), TEA (12 ml, 85 mmol) en THF (12 ml) se añadió yoduro de cobre(I) (0,324 g, 1,70 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70°C en un baño de aceite durante la noche y se enfrió. Se añadió gel de sílice (40 g)

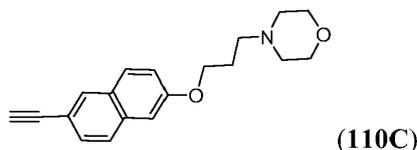
a la mezcla y la mezcla resultante se secó a vacío. El polvo de gel se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con DCM para proporcionar el compuesto **110A**.

Etapa 2: Preparación de 6-etinilnaftalen-2-ol (**110B**):



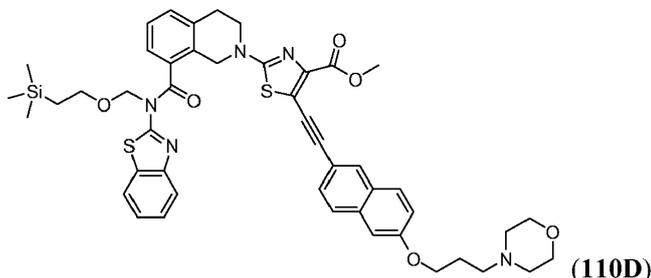
- 5 El compuesto **110A** (770 mg, 3,20 mmol) en MeOH (5 ml) y THF (10 ml) se trató con K_2CO_3 (885 mg, 6,41 mmol) a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, y se eluyó con DCM para proporcionar el compuesto **110B**.

Etapa 3: Preparación de 4-(3-(6-etinilnaftalen-2-iloxi)propil)morfolina (**110C**):



- 10 A una mezcla del compuesto **110B** (57 mg, 0,34 mmol), 3-morfolinopropan-1-ol (98 mg, 0,68 mmol) y trifetilfosfina (133 mg, 0,508 mmol) en THF (1,5 ml) se añadió (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (117 mg, 0,508 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (gradiente: acetonitrilo en TFA al 0,1% en agua al 0-55% / 40 min) para proporcionar el compuesto **110C**: LCMS (APCI) 296 (M+H).

Etapa 4: Preparación de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisquinolin-2(1H)-il)-5-((6-(3-morfolinopropoxi)naftalen-2-il)etinil)tiazol-4-carboxilato de metilo (**110D**):



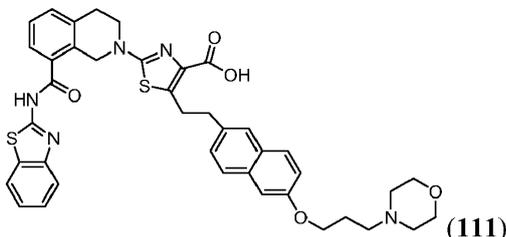
- 20 A una mezcla del compuesto **47D** (200 mg, 0,283 mmol), el compuesto **110C**, $(PPh_3)_2PdCl_2$ (49,7 mg, 0,071 mmol), TEA (0,394 ml, 2,83 mmol) en DMF (5 ml) se añadió yoduro de cobre (I) (5,40 mg, 0,028 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120°C en un baño de aceite durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC RP, eluyendo con acetonitrilo en TFA al 0,1% en agua, al 10 - 95% a lo largo de 70 min para proporcionar el compuesto **110D**: LCMS (APCI) 875 (M+H).

Etapa 5: Preparación del compuesto del título **110**:

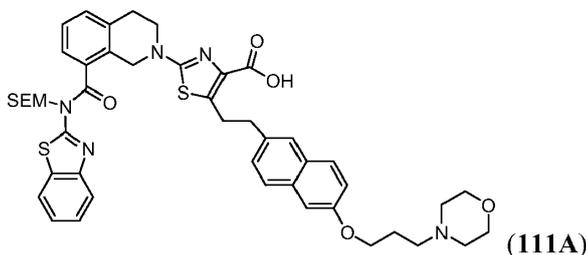
- 25 El compuesto del título **110** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 97 sustituyendo el compuesto **97B¹** y el compuesto **97B²** por el compuesto **110D**. El compuesto del título **110** se obtuvo en forma de una sal de TFA: RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,88-13,12 (s ancho, 1H), 12,94 (s, 1H), 9,64-9,69 (s ancho, 1H), 8,04-8,06 (m, 2H), 7,88 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,78-7,83 (m, 1H), 7,69-7,72 (m, 1H), 7,46-7,52 (m, 3H), 7,43 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,22 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 4,94-4,95 (bs, 2H), 4,21 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,98-4,06 (m, 2H), 3,78-3,81 (m, 2H), 3,62-3,68 (m, 2H), 3,48-3,54 (m, 2H), 3,01-3,15 (m, 6H), 2,17-2,24 (m, 2H); LCMS (APCI); 730 (M+H).

Ejemplo 111

Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(2-(6-(3-morfolinopropoxi)naftalen-2-il)etil)tiazol-4-carboxílico (111):

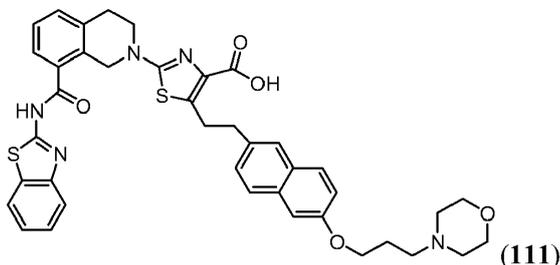


- 5 Etapa 1: Preparación de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(2-(6-(3-morfolinopropoxi)naftalen-2-il)etil)tiazol-4-carboxílico (111A):



El compuesto del título **111A** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 100 sustituyendo el compuesto **97B¹** y compuesto **97B²** por el compuesto **110D**: LCMS (APCI) 879 (M+H).

- 10 Etapa 2: Preparación del compuesto del título 111:

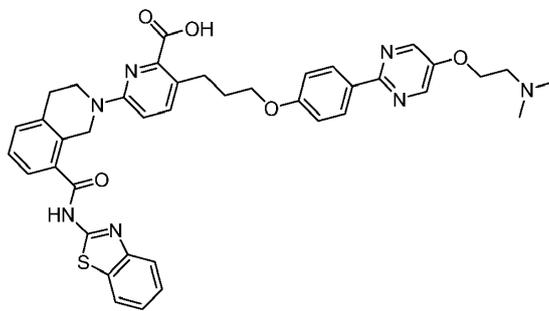


- 15 El compuesto del título **111** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 97 sustituyendo el compuesto **97B¹** y el compuesto **97B²** por el compuesto **111A**. El compuesto del título **111** se obtuvo en forma de una sal de TFA: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,87-12,94 (s ancho, 1H), 12,27-12,80 (s ancho, 1H), 9,65-9,71 (s ancho, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,63-7,64 (m, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,34-7,42 (m, 3H), 7,28 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,16 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,01 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 3,71 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,65 (t, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,50 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 3,07-3,16 (m, 2H), 2,96-3,04 (m, 3H), 2,15-2,22 (m, 2H). LCMS (APCI) 734 (M+H).

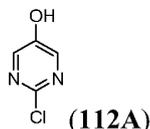
20

Ejemplo 112

Síntesis de ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)pirimidin-2-il)fenoxi)propil)picolínico (112):

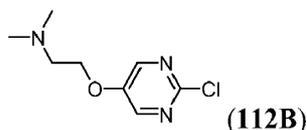


5 Etapa 1: Preparación de 2-cloropirimidin-5-ol (112A):



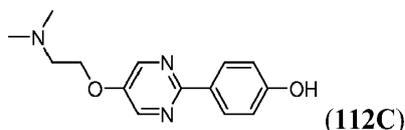
La 2-cloro-5-metoxipirimidina (0,46 g, 3,18 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se trató con tribromuro de boro 1,0 N (16 ml, 16 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante la noche. Después de este tiempo la reacción se repartió entre solución saturada de NaHCO₃ y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM adicional. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice para dar 0,26 g of el compuesto **112A** (62%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 10,03 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), ESI (-)/MS: 129 (M-H)⁻.

Etapa 2: Preparación de 2-(2-cloropirimidin-5-iloxi)-N,N-dimetiletanamina (112B):



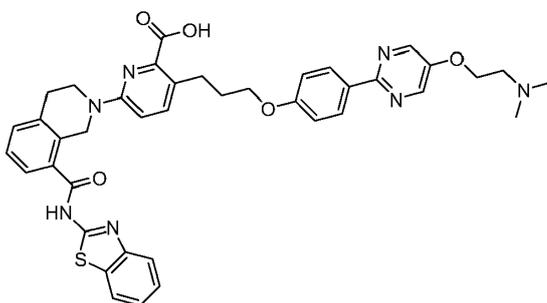
15 El compuesto **112B** se preparó de una forma similar a la síntesis de etapa 1 del ejemplo 35 sustituyendo el compuesto **34D** y el compuesto **31F** por 2-(dimetilamino)etanol y el compuesto **112A**, respectivamente: ESI (+)MS: 201 (M+H)⁺.

Etapa 3: Preparación de 4-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)pirimidin-2-il)fenol (112C):



20 El compuesto **112C** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **34D** sustituyendo el compuesto **34C** y el ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico por el compuesto **112B** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, respectivamente: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,80 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,12-8,15 (m, 1H), 6,83-6,86 (m, 2H), 4,23 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 5,65 Hz, 2H), 2,22 (s, 6H); ESI (+)MS: 259 (M+H)⁺.

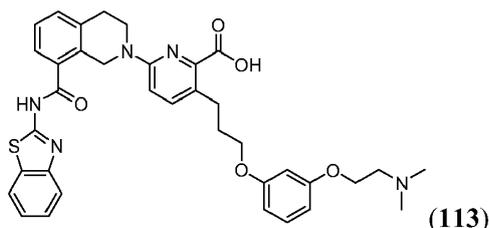
Etapa 4: Preparación de ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)pirimidin-2-il)fenoxi)propil)picolínico (112D):



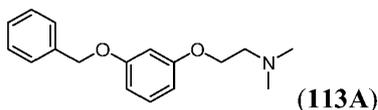
- 5 El compuesto del título **112D** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto 105 sustituyendo el compuesto **87A** por el compuesto **112C**: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 12,84 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,23 (d, J = 8,85 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,34-7,49 (m, 4H), 7,02 (t, J = 8,85 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,52-4,54 (m, 2H), 4,01 (t, J = 6,41 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,82-2,85 (m, 2H), 1,95-2,00 (m, 2H); ESI (+)/MS: 730 (M+H)⁺.

Ejemplo 113

- 10 Síntesis de ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenoxi)propil)picolínico (113):

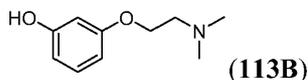


Etapa 1: Preparación de 2-(3-(benciloxi)fenoxi)-N,N-dimetiletanamina (113A):



- 15 El compuesto **113A** se preparó de una forma similar a la síntesis de la etapa 1 del ejemplo 35 sustituyendo el compuesto **34D** y el compuesto **31F** por 2-(dimetilamino)etanol y 3-(benciloxi)fenol, respectivamente: DCI (+)MS: 272 (M+H)⁺.

Etapa 2: Preparación de 3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenol (113B):



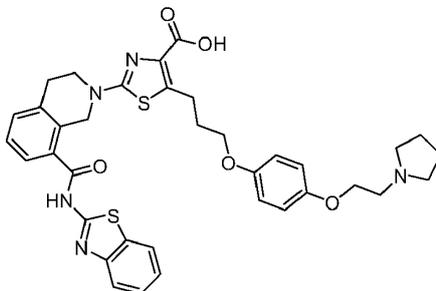
- 20 El compuesto **113B** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **31F** sustituyendo el compuesto **31E** por el compuesto **113A**: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,34 (s, 1H), 7,03 (t, J = 8,03 Hz, 1H), 6,30-6,36 (m, 3H), 3,96 (d, J = 5,95 Hz, 2H), 2,58 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,20 (s, 2H) ESI (+)/MS: 182 (M+H)⁺.

Etapa 3: Preparación del compuesto del título 113:

- 25 El compuesto del título **113** se preparó de una forma similar a la síntesis del compuesto **105** sustituyendo el compuesto **87A** por el compuesto **113C**: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 12,85 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,04 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,34-7,49 (m, 4H), 7,19 (t, J = 8,09 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,27-4,29 (m, 2H), 3,92 (t, J = 6,56 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,79-2,82 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 2H); ESI (+)/MS: 652 (M+H)⁺.

Ejemplo 114

Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (114):

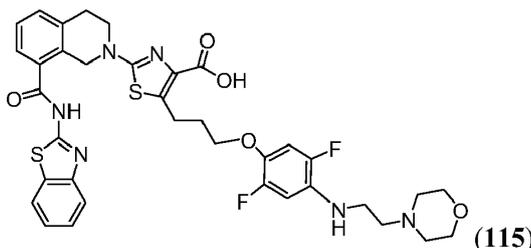


(114)

- 5 El compuesto del título **114** se preparó en forma de una sal de TFA de una forma similar a la síntesis del compuesto **51** sustituyendo el compuesto **51A** por el compuesto **106B**: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 12,90 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,32 Hz, 2H), 7,35-7,50 (m, 4H), 6,86-6,93 (m, 4H), 4,83 (s, 2H), 4,19-4,21 (m, 2H), 3,92 (d, J = 6,26 Hz, 2H), 3,72 (d, J = 5,95 Hz, 1H), 3,55 (ancho, 4H), 3,10-3,18 (m, 4H), 3,03 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,85-2,02 (m, 6H). ESI (+)/MS: 684 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 115

Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(2,5-difluoro-4-(2-morfolinoetilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (115):

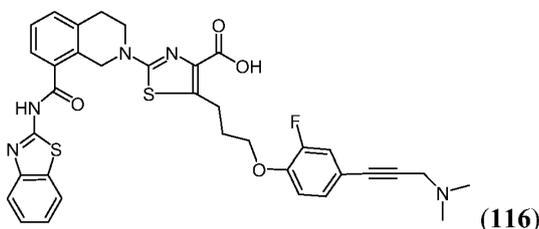


(115)

- 15 El compuesto del título **115** se preparó usando el mismo procedimiento descrito para el ejemplo 108 sustituyendo la 1-metilpiperazina por 2-morfolinoetanamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de una sal de TFA: RMN ¹H (500 MHz, PIRIDINA-D₅) δ ppm 8,05 (1 H, d), 7,98 (1 H, d), 7,85 (1 H, d), 7,50 (1 H, t), 7,26 - 7,38 (3 H, m), 7,12 (1 H, dd), 6,81 (1 H, dd), 5,20 (2 H, s), 4,11 (2 H, t), 3,83 (1 H, s), 3,79 (2 H, t), 3,65 - 3,73 (4 H, m), 3,52 - 3,59 (2 H, m), 3,21 (2 H, t), 2,88 (2 H, t), 2,58 (2 H, t), 2,42 (4 H, ancho, s), 2,18 - 2,27 (2 H, m). LCMS (APCI) 735 (M+H).

Ejemplo 116

- 20 Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (116):

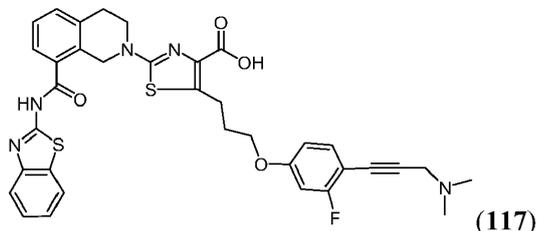


(116)

- 25 El compuesto del título **116** se preparó usando el mismo procedimiento descrito para la etapa 3 del ejemplo **97** sustituyendo el compuesto **94F** por el compuesto **47F**. El compuesto del título se obtuvo en forma de una sal de TFA: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,90 (1 H, s), 10,12 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,80 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,34 - 7,50 (5 H, m), 7,31 (1 H, d), 7,18 (1 H, t), 4,83 (2 H, s), 4,30 (2 H, s), 4,10 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,12 - 3,23 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,87 (6 H, s), 1,97 - 2,09 (2 H, m); LCMS (APCI) 670 (M+H).

Ejemplo 117

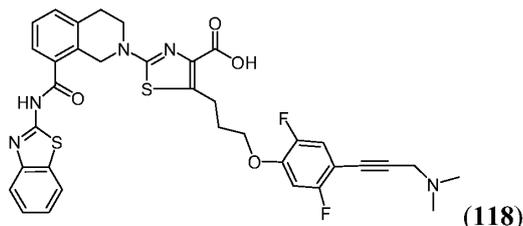
Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-3-fluorofenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (117):



- 5 El compuesto del título **117** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 97 sustituyendo el 4-bromo-2-fluorofenol y el compuesto 94F por 4-bromo-3-fluorofenol y el compuesto 47F, respectivamente. El compuesto del título se obtuvo en forma de una sal de TFA: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,91 (1 H, s), 10,13 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,80 (1 H, d), 7,68 (1 H, d), 7,44 - 7,51 (3 H, m), 7,34 - 7,42 (2 H, m), 7,03 (1 H, dd), 6,77 - 6,82 (1 H, m), 4,83 (2 H, s), 4,32 (2 H, s), 4,08 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,15 - 3,24 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,86 (6 H, s), 1,98 - 2,08 (2 H, m). LCMS (APCI) 670 (M+H).
- 10

Ejemplo 118

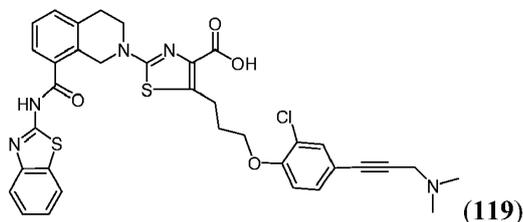
Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2,5-difluorofenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (118):



- 15 El compuesto del título **118** se preparó usando el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 97 sustituyendo el 4-bromo-2-fluorofenol y el compuesto **94F** por 4-bromo-2,5-difluorofenol y el compuesto **47F**, respectivamente. El compuesto del título **118** se obtuvo en forma de una sal de TFA: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,90 (1 H, s), 10,19 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,80 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,53 (1 H, dd), 7,43 - 7,50 (2 H, m), 7,34 - 7,42 (2 H, m), 7,26 (1 H, dd), 4,83 (2 H, s), 4,35 (2 H, s), 4,12 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,12 - 3,21 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,87 (6 H, s), 1,96 - 2,10 (2 H, m); LCMS (APCI) 688 (M+H).
- 20

Ejemplo 119

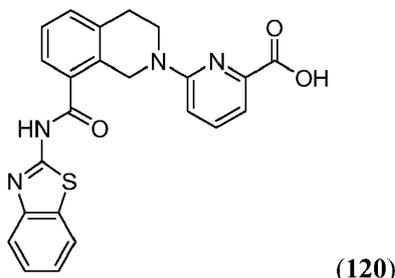
Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(2-cloro-4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico (119):



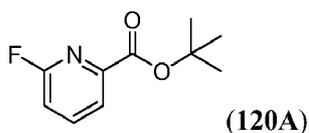
- 25 El compuesto del título (**119**) se preparó usando el mismo procedimiento descrito para el ejemplo 97 sustituyendo el 4-bromo-2-fluorofenol y el compuesto **94F** por 4-bromo-2-clorofenol y el compuesto **47F**, respectivamente. El compuesto del título **119** se obtuvo en forma de una sal de TFA: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,90 (1 H, s), 10,09 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,80 (1 H, d), 7,67 (1 H, d), 7,62 (1 H, d), 7,44 - 7,50 (3 H, m), 7,35 - 7,41 (2 H, m), 7,15 (1 H, d), 4,83 (2 H, s), 4,30 (2 H, s), 4,11 (2 H, t), 3,72 (2 H, t), 3,17 - 3,23 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,88 (6 H, s), 2,00 - 2,10 (2 H, m); LCMS (APCI) 686 (M+H).
- 30

Ejemplo 120

Síntesis de ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolínico (120):

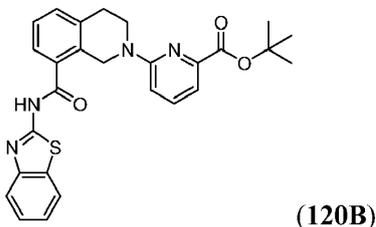


Etapas 1: Preparación de 6-fluoropicolinato de terc-butilo (120A)



5 Se añadió cloruro de tosilo (915 mg, 4,8 mmol) a una solución de ácido 2-fluoro-picolínico (254 mg, 2 mmol) y piridina (1,08 ml, 13,4 mmol) en 3,6 ml de *t*-BuOH a 0°C. Después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después se añadió una solución acuosa de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El compuesto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando SiO₂ (éter de petróleo/EtOAc de 100:0 a 90:10). El producto **120A** se obtuvo en forma de un sólido blanco (m = 326 mg, 83%): RMN ¹H (ppm, CDCl₃) 1,6 (s, 9H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,85-7,93 (m, 2H).

Etapas 2: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolinato de terc-butilo (120B):



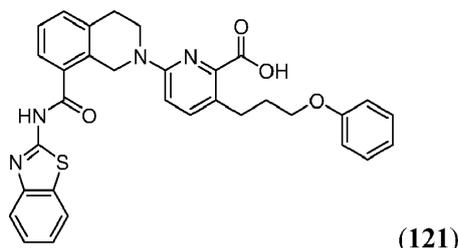
15 Se secaron Cs₂CO₃ (831 mg, 2,55 mmol) y 500 mg de tamices de 4 Å con alto vacío a 150°C durante 6 horas antes de empezar la reacción. Una vez enfriada, se transfirieron el compuesto **120A** (100 mg, 0,51 mmol) y el compuesto **1B** (327 mg, 0,61 mmol) al recipiente de reacción y la atmósfera se purgó con nitrógeno. Después se añadieron 1,5 ml de DMA anhidra y la reacción se agitó a 90°C durante 3 horas y después a 100°C durante 2 horas. Después la mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo y ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se lavó 3 veces con ácido cítrico, una vez con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración de la fase orgánica proporciona una película/espuma naranja. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando SiO₂ (AcOEt/éter de petróleo de 0:100 a 40:60) para proporcionar un sólido blanco (72 mg, 29 % de rendimiento): RMN ¹H (ppm, CDCl₃) 1,54 (s, 9H), 3,01 (t, J = 5,85 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 6 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 6,92 (dd, J = 8,55 y 0,63 Hz, 1H), 7,09-7,29 (m, 5H), 7,34 (dd, J = 7,32 y 0,63 Hz, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,81 (d, J = 9 Hz, 1H).

Etapas 3: Preparación del compuesto del título 120:

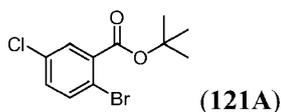
30 El compuesto **1B** (71 mg, 0,15 mmol) se disolvió en 2 ml de EtOH. Después se añadieron 2 ml de agua seguido de 2 ml de HCl concentrado. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas hasta que el análisis de LCMS indicaba la conversión completa. Se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la mezcla para separar el HCl y EtOH; precipitó un sólido blanco. Se recogió por filtración, se lavó con agua y una pequeña cantidad de Et₂O y se secó a vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido blanco (42 mg, 67%): RMN ¹H (ppm, DMSO) 2,98 (t, J = 6,15 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 6,06 Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,3 Hz, 7,31-7,49 (m, 4H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,66-7,71 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,9 Hz); LCMS *m/z* 431,0 (M+1).

Ejemplo 121

Síntesis de ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-fenoxipropil)picolínico (121):

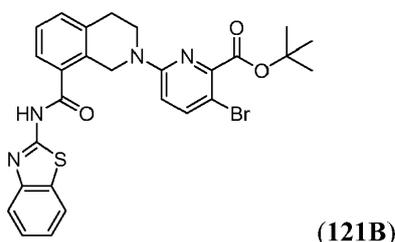


Etapa 1: Preparación de 2-bromo-5-clorobenzoato de terc-butilo (121A):



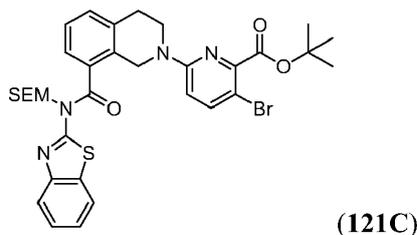
5 Se añadió cloruro de tosilo (7,7 g, 40,4 mmol) a una solución de ácido 2-cloro-5-bromo-picolínico (4 g, 17 mmol) y piridina (9,2 ml, 114 mmol) en 33 ml de *t*-BuOH a 0°C. Después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después se añadió solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración proporcionó el compuesto **121A** deseado (cuantitativo). Se usó en la siguiente etapa sin más purificación: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 1,63 (s, 9H).

Etapa 2: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-bromopicolinato de terc-butilo (121B):



15 Se secaron Cs₂CO₃ (4,1 g, 12,6 mmol) y tamices de 4 Å con alto vacío a 150°C durante 6 a 10 horas antes de empezar la reacción. Una vez enfriado, el compuesto **121A** (0,736 g, 2,53 mmol) y el compuesto **1B** (1,62 g, 3 mmol) se transfirieron al recipiente de reacción y la atmósfera se purgó con nitrógeno. Después se añadieron 12 ml de DMA anhidra y la reacción se agitó a 120°C durante 12 horas. La mezcla de reacción enfriada después se diluyó con acetato de etilo y ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se lavó 3 veces con ácido cítrico, una vez con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración de la fase orgánica dio una película/espuma naranja. La purificación en Flash Master (SiO₂, acetato de etilo/éter de petróleo de 0:100 a 40:60) proporcionó el producto **121B** en forma de un sólido blanco (1,15 g, 80 % de rendimiento): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,42-7,22 (m, 5H), 6,67 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 1,56 (s, 9H).

25 Etapa 3: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-bromopicolinato de terc-butilo (121C):

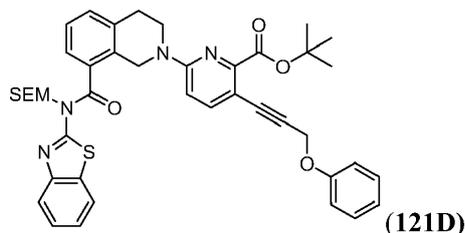


30 El compuesto **121B** (350 mg, 0,62 mmol) se disolvió en THF. Se añadieron sucesivamente NEt₃ (127 μl, 0,91 mmol) y SEMCl (135 μl, 0,74 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se concentró. El residuo se recogió en acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de concentrar, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando el FlashMaster: SiO₂, acetato de etilo/éter de petróleo de 0:100 a

30:70. Se obtuvo un compuesto sólido espumoso amarillo claro **121C** (276 mg, 64%). La RMN mostró dos productos *N*-SEM: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), mezcla de isómeros (1:0,6) δ 8,28 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62-7,42 (m, 5H), 7,38-7,26 (m, 5H), 6,80 (d, 1H), 6,55 (d, 0,6H), 5,98 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,93 (t, 1H), 3,75 (t, 2H), 3,61 (t, 1H), 3,02 (m, 3H), 1,61 (s, 9H), 1,53 (s, 5H), 0,98 (t, 2H), 0,82 (t, 1H), -0,09 (s, 9H).

5

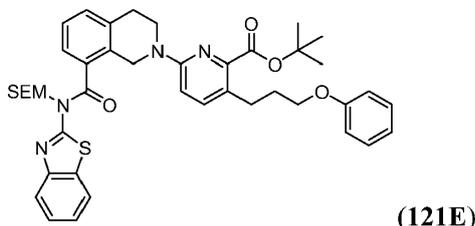
Etapa 4: Síntesis de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-fenoxiprop-1-inil)picolinato de *tert*-butilo (**121D**)



10 A Cs₂CO₃ previamente secado (378 mg, 1,16 mmol) se añadió el compuesto **121C** (180 mg, 0,26 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenilo (18 mg, 0,04 mmol) y bis(acetonitrilo)dicloropaldio(II) (3,2 mg, 0,012 mmol). La atmósfera se purgó con nitrógeno y le siguió la adición de propionitrilo (3,0 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min antes de añadir el éter de fenilo y propargilo (205 mg, 1,54 mmol). La mezcla se calentó a 105°C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánica se lavaron con salmuera (1x), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente de PE:EtOAc 100:0-85:15, para dar el producto (90 mg, 47%): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,38-7,26 (m, 5H), 6,99 (m, 3H), 6,82 (d, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 1,60 (s, 9H), 0,97 (t, 2H), -0,09 (s, 9H).

15

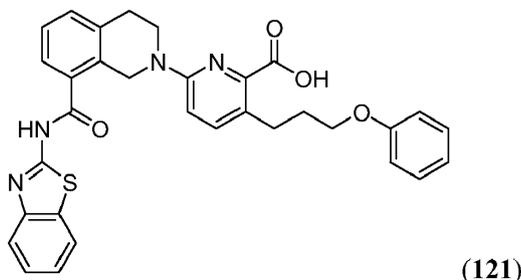
20 Etapa 5: Preparación de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-fenoxipropil)picolinato de *tert*-butilo (**121E**):



25 Se añadió PtO₂ (4,8 mg, 0,020 mmol) a una solución del compuesto **2D** (60 mg, 0,080 mmol) en EtOAc (2,0 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de H₂ durante 2 h. La mezcla se filtró, se lavó con EtOAc y se concentró para dar el producto **121D** (55 mg, 92%): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,40-7,23 (m, 6H), 6,97-6,82 (m, 4H), 5,97 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,62 (s, 9H), 0,97 (t, 2H), -0,09 (s, 9H).

25

Etapa 5: Preparación del compuesto del título **121**:

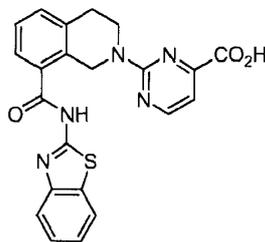


30 El compuesto **121E** (55 mg, 0,073 mmol) se disolvió en 1 ml de EtOH. Se añadió agua (1 ml) seguido de 1 ml de HCl concentrado. La reacción se agitó a 50°C durante 12 horas. Los sólidos que precipitaron se recogieron por filtración y se lavaron con agua. El sólido se purificó por HPLC preparativa para dar un sólido blanco: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,09 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,97 (t, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,87-6,94 (m, 4H), 7,25-7,42 (m, 5H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 8,01 (m, 1H); LCMS m/z 565,7 (M+1).

30

Ejemplo de referencia 122

Síntesis ácido de 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)pirimidina-4-carboxílico (122):



(122)

5 Una mezcla del compuesto **1B** (309 mg, 1 mmol), ácido 2-cloropirimidina-4-carboxílico (134,5 mg, 1 mmol), carbonato de cesio (975 mg, 3 mmol) en 2 ml de DMSO se calentó a 60°C durante 6 h. El producto se vertió en agua y precipitó en la solución y se recogió por filtración. El material bruto se cromatografió (SiO₂, metanol al 20% en diclorometano) para dar **37** en forma de un polvo blanco: LCMS (97% de pureza); tiempo de retención = 8,70 min, 432,0 [M + H]; RMN ¹H (300 MHz, DMSO): 8,60 (1H, d), 8,25 (1H, d), 7,80 (1H, m), 7,60 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,1-7,2 (2H, m), 7,0 (1H, t), 6,75 (1H, d), 5,25 (2H, s), 3,95 (2H, t), 2,85 (2H, t).

10 Ejemplo de referencia 123

Síntesis de ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)-5-cloropirimidina-4-carboxílico (123).

15 Una mezcla del compuesto **1B** (309 mg, 1 mmol), ácido 5-cloro-2-metanesulfonyl-pirimidina-4-carboxílico (236 mg, 1 mmol) y carbonato de cesio (975 mg, 3 mmol) en 2 ml de DMSO se calentó a 60°C durante 6 h. El producto precipitó en la solución por adición a agua y se recogió por filtración. El material bruto se cromatografió (SiO₂, metanol al 20% en diclorometano) para dar el compuesto del título **123** en forma de un polvo blanco: LCMS (96% de pureza): m/z 465,9 [M + H].

Ejemplo 124

20 Medición de la competición de los compuestos de la invención con F-Bak por un sitio de unión a proteínas de la familia Bcl-2 (Bcl-x_L) usando un ensayo de unión por transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET):

Los compuestos de ensayo se diluyeron de forma seriada en DMSO empezando en 50 μM (2x concentración inicial; DMSO al 10%) y se transfirieron 10 μl a una placa de 384 pocillos. Después se añadieron 10 μl de una mezcla de proteína/sonda/anticuerpos a cada pocillo a las concentraciones finales citadas en la tabla 2.

25 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

30 Las muestras después se mezclan en un agitador durante 1 min y después se incuban durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. Para cada placa de ensayo se incluyó una mezcla de sonda/anticuerpo y proteína/anticuerpo/sonda como un control negativo y uno positivo, respectivamente. La fluorescencia se midió en el ENVISION (Perkin Elmer) usando un filtro de excitación de 340/35 nm y filtros de emisión de 520/525 (F-Bak) y 495/510 nm (anticuerpo anti-his marcado con Tb). Las constantes de disociación (K_i) se determinaron usando la ecuación de Wang (véase, Wang, Z.X. "An exact mathematical expression for describing competitive binding of two different ligands to a protein molecule". *FEBS Lett.* 1995 360:111-114). El ensayo de TR-FRET se puede llevar a cabo en presencia de diferentes concentraciones de suero humano (HS) o suero bovino fetal (FBS).

35 Para la comparación, se llevó a cabo la medición de la competición de los compuestos de la invención para otros sitios de unión a proteínas de la familia Bcl-2 (p. ej., Bcl-2, Mcl-1) usando el ensayo de unión TR-FRET sustituyendo GST-Bcl-x_L en el ensayo TR-FRET por otra proteína marcada con GST, p. ej., GST-Bcl-2, GST-Mcl-1, preparadas en el laboratorio.

40 Los resultados del ensayo de TR-FRET (K_i en micromolar) para compuestos representativos de la invención expuestos en la tabla 1 se proporcionan a continuación en el orden en el que aparecen en la tabla 1: 0,077, 0,0002, 0,0002, 0,0003, 0,001, 0,0002, 0,007, 0,00006, 0,00007, 0,0001, 0,0001, 0,0003, 0,0007, 0,006, 0,003, 0,006, 0,004, 0,004, 0,009, 0,003, 0,00005, 0,019, 0,002, 0,007, 0,0003, 0,003, 0,001, 0,001, 0,023, 0,0004, 0,0001, 0,017, 0,0003, 0,004, 0,004, 0,005, 0,004, 0,005, 0,0002, 0,0004, 0,0001, 0,002, 0,005, 0,00007, 0,001, 0,001, 0,0001,

0,00005, 0,012, 0,002, 0,0003, 0,00005, 0,00005, 0,00005, 0,0006, 0,00005, 0,00007 (w/1% HS), 0,0005, 0,0003, 0,176, 0,0003, 0,13, 0,248, 0,00005, 0,00007, 0,0001, 0,00005, 0,0002, 0,0005, 0,040, 0,174, 0,003, 0,00008, 0,00005, 0,00005, 0,008, 0,007, 0,00005, 0,0001, 0,0005, 0,00005, 0,00005, 0,00005, 0,00005, 0,00005, 0,00007, 0,00005, 0,00005, 0,0001, 0,00005, 0,0007, 0,00005, 0,00005, 0,002, 0,00005, 0,0001, 0,00005, 0,010, 0,125, 5 0,0005, 0,0007, NA, NA, NA, 0,15, 0,0662, 0,197, 0,66, NA, NA, NA, 0,0106, 0,0189, 0,00018, NA, 0,0006, 0,00015, 0,00004, 0,000004, 0,003, 0,000006 (con/HS al 1%), 0,00001, 0,00004, 0,00002, 0,00005, NA, 0,0006, NA, NA, NA, 0,002, 0,0002, 0,000023, NA, 0,0003, 0,001, 0,0002, 0,00007, 0,00002, NA, 0,000487, 0,000088, NA, NA, NA, NA, >0,66 y NA. Como se usa en la presente memoria, la abreviatura "NA" significa que los datos para el compuesto no están disponibles.

10 En una realización, los compuestos de la invención inhiben selectivamente la proteína de la familia Bcl-2, Bcl-x_L, frente a otras proteínas de la familia Bcl-2, tales como Bcl-2 y Mcl-1. Para comparar, los datos (K_i en micromolar) de la medición de la competición por algunos compuestos de la invención (es decir, los compuestos 52, 58, 64, 70, 74, 76, 81, 82, 84, 88, 93, 94, 97, y 100 en la tabla 1) con F-Bak por el sitio de unión a Bcl-2 usando el ensayo de unión por TR-FRET, son 0,13, 0,31, 0,09, 0,5, 0,06, 0,35, 0,11, 0,12, 0,14, 0,3, 0,155, 0,572, 0,272 y 0,219, respectivamente.

Ejemplo 125

Medición de los compuestos de competición de la invención con Bim26-mer por un sitio de unión a proteínas de la familia Bcl-2, usando un ensayo de unión de Bcl-x_L de Alpha Screen:

20 El ensayo de ALPHASCREEN™ de proteínas BH3 se usó para identificar del cribado moléculas pequeñas activas de la familia de proteínas Bcl-2, p. ej., cribado de Bcl-x_L, hmMcl-1. Para determinar un cálculo preciso de la CI₅₀, los compuestos se ensayaron de forma rutinaria en las concentraciones iniciales, 100 μM y/o 1 μM y se valoraron de forma seriada 3 veces en 11 diluciones.

25 El ensayo usa la tecnología de ALPHASCREEN™ que se basa en perlas donadoras yceptoras revestidas de hidrogel que tienen grupos funcionales para la conjugación con una proteína (p. ej., GST-hmMcl-1, GST-Bcl-x_L o GST-Biotina) y un péptido (Biotin-Bak, Biotina-Bim) respectivamente. Las perlas están muy cerca cuando interactúan la proteína y los péptidos. Las perlas donadoras contienen un fotosensibilizador que convierte el oxígeno en una forma excitada de O₂ a un valor de excitación de 680 nm. La energía se transforma desde el oxígeno singlete y reacciona con compuestos quimiluminiscentes en la perla aceptora, produciendo emisión de luz a 520-620 nm. Los compuestos de la invención cuando se añaden a la reacción pueden reducir la intensidad de la luminiscencia, dependiente de la inhibición de proximidad de las perlasceptoras y donadoras. Con esta información, se calculó la CI₅₀ de cada compuesto.

Materiales

35 Las proteínas GST-Bcl-x_L, GST-hmMcl-1 y GST biotinilada se prepararon en el laboratorio y se almacenaron como soluciones madre a -80°C. Los péptidos Bak-biotinilado y Bim-biotinilado se adquirieron en Auspep y se almacenaron como soluciones madre 500 μM en DMSO al 100% a -80°C. El kit de detección ALPHASCREEN™ GST (Glutación-S-Transferasa) se obtuvo de Perkin Elmer Lifesciences (n° Cat. 6760603R). Las placas de fondo plano de 384 pocillos blancos Proxiplates, se adquirieron en Interpath Services, Melbourne (n° Cat 784075). Los cierres para cubrir las placas se adquirieron en Proscience, Melbourne (n° Cat. 784075). El DMSO se adquirió en AnalaR. Las placas de 384 pocillos profundos y las placas de polipropileno de fondo en V de 50 μl se adquirieron en Matrical.

40 Preparación de los compuestos

Los compuestos de la invención se prepararon como soluciones madre 10 mM en DMSO al 100% el día antes de realizar el ensayo. Se añadieron 12 μl de DMSO al 100% y 6 μl de compuesto 10 mM (es decir, 3,333 mM, final 100 μM) en las columnas 1 y 12 en las placas de compuesto de polipropileno de fondo en V de 50 μl. Para alcanzar una concentración del compuesto final de 1 μM, en una placa matricial separada, se añadieron 28 μl de DMSO al 100% y 2 μl de compuesto 10 mM a un pocillo, se mezcló bien, se tomaron 2 μl de esta solución y se añadieron a 38 μl de DMSO al 100%. Se añadieron 20 μl de esta solución a la placa matricial de ensayo. Se incluyeron varios compuestos de control en las placas de ensayo. Para los pocillos de control se añadieron solo 15 μl de DMSO al 100% a los pocillos adecuados de cada placa. Las placas de compuestos después se diluyeron 2 veces de forma seriada usando el MiniTrak. Una vez completadas las valoraciones, la placa de compuesto se cubrió inmediatamente con un cierre de lámina de metalizada para prevenir la evaporación.

Preparación de tampón

Los tampones de ensayo y de las perlas se prepararon recientes. Cada placa de compuesto valorada se ensayó por duplicado. Los siguientes volúmenes eran suficientes para realizar 12 Proxiplates (4 placas de ensayo ejecutadas por duplicado en cada ensayo de Bclxl, hmMcl y ensayos de recuento)

55

	Tampón de ensayo	
[Solución madre]	[Final]	[Volumen para 100 ml]
Hepes 1 M pH 7,4	50 mM	5 ml
DTT 1 M	10 mM	1 ml
NaCl 4 M	100 mM	2,5 ml
Tween-20 al 10 %	0,05%	0,5 ml
Caseína 10 mg/ml	0,1 mg/ ml	1 ml
Milli-Q H ₂ O		90 ml

	Tampón de las perlas	
[Solución madre]	[Final]	[Volumen para 100 ml]
Tris-HCl 1 M 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
Milli-Q H ₂ O		93,9 ml

Preparación de proteínas y péptidos; y rendimiento de ensayo

5 1. Los tampones de ensayo y de las perlas se usaron para preparar las soluciones del aceptor y donador. Las perlas ALPHASCREEN™ son sensibles a la luz y por lo tanto se preparan en una sala en la oscuridad. Se añadieron 2,5 µl de perlas por 1 ml de tampón.

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

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

10 C₁ = Concentración final de proteína/péptido

C₂ = Concentración madre de proteína/péptido

V₁ = Volumen total de solución de aceptor/donador

V₂ = Volumen de solución madre de proteína/péptido a añadir a la solución de aceptor/donador

15 3. Los componentes del ensayo se prepararon como soluciones de aceptor y donador separadas. La solución de aceptor contenía perlas de aceptor y proteína diana, mientras que la solución de donador contenía perlas de donador y péptido biotinilado.

hmMcl-1

[Solución de aceptor]	[ml]	[Solución de donador]	[ml]
Tampón de ensayo	10 ml	Tampón de ensayo	10 ml
Tampón de perlas	10 ml	Tampón de perlas	10 ml
Perlas de aceptor	50 µl	Perlas de donador	50 µl
hmMcl-1 11,1 µM	2,9 µl	B-Bak 500 µM	0,32 µl
Proteína final	[0,8 nM]	Péptido final	[4 nM]

Bcl-xL

[Solución de aceptor]	[ml]	[Solución de donador]	[ml]
Tampón de ensayo	10 ml	Tampón de ensayo	10 ml
Tampón de perlas	10 ml	Tampón de perlas	10 ml
Perlas de aceptor	50 µl	Perlas de donador	50 µl
Bcl-XL 23,5 µM	1,02 µl	B-Bim 500 µM	0,16 µl
Proteína final	[0,6 nM]	Péptido final	[2 nM]

Contra-GST

[Solución de aceptor]	[ml]	[Solución de donador]	[ml]
Tampón de ensayo	10 ml	Tampón de ensayo	8 ml
Tampón de perlas	10 ml	Tampón de perlas	8 ml
Perlas de aceptor	50 µl	Perlas de donador	50 µl
B-GST 77 µM	1,04 µl		
Proteína final	[2 nm]		

4. Después de preparar las soluciones, se dejaron incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente para permitir que las perlas se unieran a la proteína y al péptido.
5. Se añadieron 50 µl de solución de Bcl-xL, 50 µl de solución de hmMcl-1 y 50 µl de GST biotinilada, en pocillos profundos separados en una placa de ensayo. Se añadieron 50 µl de tampón de ensayo/perlas de control en placas de pocillos separadas (sin proteína).
6. Se añadieron 50 µl de solución de Bim y 50 µl de solución de Bak en placas de pocillos profundos separados.
7. Se transfirieron 0,3 µl de muestra de la placa de compuesto a cada placa de ensayo,
8. Se incubaron durante 30 min a t.a., después se añadieron 5 µl de solución de donador. Después de la adición de solución de donador, se golpearon ligeramente las placas y se cerraron individualmente con película adhesiva.
9. Después las placas se cargaron en el lector de placas Envision 2103 para el análisis.

Análisis de datos

El porcentaje de inhibición se calculó usando la siguiente ecuación:

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

15 χ = UFR obtenidas después de tratamiento con el compuesto

μ^- = UFR obtenidas para los controles negativos (controles sin proteína)

μ^+ = UFR obtenidas para controles positivos (controles de vehículo DMSO)

Se obtuvieron los valores de Cl_{50} por ajuste por mínimos cuadrados no lineal de los datos anteriores, p. ej., a la ecuación de XLfit3 205: $y=A+((B-A)/(1+((C/x)^D)))$.

20 La calidad de los resultados de ensayo se vigiló por determinación del factor Z para cada placa de ensayo, donde el factor Z => 0,5 para los resultados se consideró como fiable (Zhang et al, *J Biomol Screening*, 4:67-73, 1999).

A continuación se dan los resultados de AlphaScreen (Cl_{50} en micromolar) para compuestos de ejemplo de la invención, es decir compuestos en la tabla 1, contra la proteína Bcl-xL en el orden en que aparecen en la tabla 1:
 25 0,10, 0,001, 0,001, 0,0008, 0,002, 0,002, 0,025, 0,0005, 0,0008, 0,001, 0,002, 0,004, 0,010, 0,020, 0,010, 0,010, 0,020, 0,006, NA, 0,008, 0,0003, 0,050, 0,001, 0,027, 0,0009, 0,005, 0,007, 0,008, 0,117, 0,0003, 0,0003, 0,050, NA, 0,005, 0,010, NA, NA, 0,005, NA, NA, 0,0007, 0,007, NA, NA, 0,004, NA, NA, 0,0003, 0,080, 0,010, 0,006, NA, NA, NA, NA, NA, NA, NA, NA, NA, 1,6, 0,574, NA, NA, NA, NA, NA, NA, 0,26, 0,57, NA, NA, NA, 0,0001, 0,086, 0,034, NA, 0,14, NA, NA, NA, 0,865, 7,5, 4, 0,31, 0,124, 0,0776, 0,598, 19, 0,030, 0,003, 0,136, 0,041, 0,0009, NA, NA, NA, 0,0002, 0,0002, 0,017, 0,0004, 0,0003, 0,00014, 0,0004, NA, 0,0924, 0,0106, 0,34, NA, NA, 0,020, 0,0009, 0,0012, 0,0011, 0,0022, 0,0096, 0,00045, NA, NA, NA, 3,8, NA, NA, NA, NA, NA, NA, NA y NA. Como se usa en la presente memoria, la abreviatura "NA" significa que los datos para el compuesto no están disponibles.

Ejemplo 126

Ensayo de viabilidad celular:

35 General:

La eficacia de los compuestos de la presente invención también se puede determinar en ensayos de destrucción basados en células usando una variedad de líneas celulares y modelos de tumor en ratones. Por ejemplo, su actividad en la viabilidad celular se puede evaluar en un panel de líneas celulares no tumorigénicas y tumorigénicas cultivadas, así como en poblaciones de células humanas o de ratón primarias. En un conjunto de condiciones de ejemplo, se cultivan 5.000-20.000 células a 37°C y 10% de CO₂ en medio de crecimiento adecuado (p. ej., 100 µl de medio Eagle modificado por Dulbecco complementado con suero de ternero fetal al 10%, asparaginasa, y 2-mercaptoetanol en el caso de tumores de ratón pre-B Eµ-Myc) en placas de 96 pocillos. La viabilidad celular y el número de células totales se pueden vigilar después de varias horas hasta varios días de incubación con los compuestos 1 nM-100 µM para identificar aquellos que destruyen con $CE_{50} < 10 \mu M$. La viabilidad celular se puede determinar por la capacidad de las células para excluir yoduro de propidio (10 µg/ml por análisis de inmunofluorescencia de longitudes de onda de emisión de 660-675 nm en un citómetro de flujo (BD FACScan) o por detección luminiscente después de incubación con CELL TITER-GLO®. Alternativamente, se puede usar un ensayo colorimétrico de alta capacidad tal como el ensayo de proliferación celular no radiactivo acuoso CELLTITER® 96

(Promega). La destrucción celular por apoptosis se confirma por preincubación 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) Mcl-1^{-/-}

5 Es necesaria la neutralización de proteínas antiapoptóticas tanto Bcl-x_L como Mcl-1 en células normales antes de que una célula sufra apoptosis por la ruta corriente abajo de Bax/Bak. Véase, Chen, L. et al. *Mol. Cell* (2005) 17, 393-403; Willis, S.N. et al. *Genes Dev.* (2005) 19, 1294-1305. Un compuesto que solo se dirija a Bcl-x_L no debería afectar a células normales, pero podría destruir algunas células cancerosas si se basan más en Bcl-x_L y menos en otras proteínas antiapoptóticas, p. ej., Mcl-1, para la supervivencia. Para reflejar esto, se ensayó en los compuestos de la invención su efecto en la supervivencia de fibroblastos embrionarios de ratón (MEF) de tipo natural (tn), MEF de doble inactivación Bax/Bak (BB DKO), MEF que expresaban Noxa y MEF que expresaban Bad. Noxa neutraliza específicamente Mcl-1. Por lo tanto, los MEF que expresan Noxa reflejan los tipos de células cancerosas que se basan en Bcl-x_L para la supervivencia, y deberían ser mucho más sensibles a la destrucción por un compuesto que se dirige a Bcl-x_L que los MEF donde tanto Bcl-x_L como Mcl-1 son protectores.

10 En este ensayo, se usaron células Mcl-1^(-/-) para confirmar que la apoptosis celular en presencia de BH3 imita moléculas pequeñas debido a la inactivación predominante de Bcl-x_L. Esta inactivación deja Bax/Bak libre y produce apoptosis. El ensayo de viabilidad celular luminiscente CELLTITER-GLO es un método homogéneo de determinación del número de células viables en un cultivo, basado en la cuantificación del ATP presente. La cantidad de ATP se correlaciona con la presencia de células metabólicamente activas de modo que después de la lisis celular, la cantidad de ATP presente es proporcional a la cantidad de la luminiscencia medida.

20 Materiales

Los fibroblastos embrionarios de ratón (MEF) Mcl-1^(-/-) son una línea celular adherente preparada en el laboratorio. Los MEF se cultivaron en matraces de cultivo celular de 75 cm² Iwaki (nº de cat 3123-075) con medio FMA que consiste en:

- 89% de DME Kelso
- 25 • 10% de suero de ternero fetal inactivado por calor (FCS) (Hyclone nº de cat SH30396,03)
- 1% de asparagina 10 mM (Fluka nº de cat 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 cat M7522; diluido en MT-PBS)

30 FMA se almacenó a 4°C y se usó a 37°C. Los MEF se cultivaron en medio FMA y se recogieron en MT-PBS y tripsina. Para los ensayos de viabilidad celular de los MEF las células se sembraron por separado en placas con FCS-FMA al 10% y FCS-FMA al 1%.

FCS-FMA al 1% consiste en:

- 98% de DME Kelso
- 1% de suero de ternero fetal inactivado por calor (FCS) (Hyclone nº de cat SH30396,03)
- 35 • 1% de asparagina 10 mM (Fluka nº de cat 11149)
- Se añaden 275 μ l de una dilución 1:2000 de 2-mercaptoetanol al volumen final de 500 ml (Sigma nº de cat M7522; diluido en MT-PBS)

40 Los ensayos se realizaron usando placas (Interpath nº 781098) de calidad de cultivo tisular de 384 pocillos Greiner de fondo plano, blanco, transparente. Los compuestos se prepararon en placas de fondo en V de 25 μ l de 384 pocillos Matrical (nº de cat MP101-2-PP), se sellaron con lámina de aluminio de Beckman Coulter (nº de cat 538619) y se almacenaron a 12°C durante la noche. La preparación de compuestos y las valoraciones se llevaron a cabo en DMSO de calidad AnalaR (Merck nº de cat 1.02952.2500). El ensayo de detección de viabilidad celular usado era CELLTITRE-GLO™ que está disponible en el comercio en Promega (nº de cat G7572), almacenado a -20°C y usado a 37°C.

45 Los sistemas automáticos que se pueden usar en este ensayo incluyen: 1) Multidrop - se usó el dispensador MULTIDROP 384 (ThermoLabsystems) para dispensar las células de forma aséptica en las placas de ensayo; 2) MiniTrak - El sistema MiniTrak de Perkin Elmer se usó para la valoración de las placas de compuestos; 3) Zymark - El sistema Zymark Sciclone ALH3000 con cabeza Pintool de 100 nl se usó para la adición de compuesto a las células; 4) EnVision - El lector de placa EnVision se usó para medir la viabilidad por la detección de la luminiscencia.

Los compuestos de la invención se prepararon como soluciones 10 mM en DMSO al 100% y se almacenaron a -20°C. Los compuestos se descongelaron a temperatura ambiente y se dispensaron en una placa Matrical de 384 pocillos. Los compuestos de control de referencia, p. ej., etopósido 32,3 mM, se añadieron a la placa como controles.

- 5 Las placas se pueden sellar con cierres de lámina metálica y almacenar a 12°C durante la noche. Las placas de compuestos se dejaron descongelar a temperatura ambiente y los compuestos se valoraron 1:3 en DMSO al 100% en el MiniTrak (véase la sección de métodos a continuación - día 3).

Método

1. Día uno - división celular

- 10 Se aspiró el medio y las células Mcl-1^(+/) se lavaron con 10 ml de MT-PBS caliente. El MT-PBS se aspiró y se añadió 1 ml de tripsina. Los matraces T75 se incubaron a 37°C hasta que las células se desprendieron. Se añadieron 4 ml de medio FCS FMA al 10% a las células tripsinizadas, y el volumen entero se transfirió a un tubo de centrífuga de 50 ml y se centrifugó durante 3 min a 250 g. El líquido sobrenadante se aspiró y el sedimento se volvió a suspender en 20 ml de FCS FMA al 10%. Se añadieron 3 ml de esta suspensión a un matraz limpio de 75 cm² que contenía medio FCS FMA al 10%, realizando así una división 3:10. El resto de la suspensión celular se usó para realizar una división 1:50 en otro matraz de 75 cm² para el cultivo adicional.

2. Día 2 - Siembra de placas de ensayo y establecimiento de placas de compuestos

- 20 Las células se recogieron como por la etapa 1 del método y el sedimento se volvió a suspender en 3 ml de FCS FMA al 10%. El número de células se determinó contando en un hemocitómetro Neubauer y la dilución se calculó para conseguir una densidad de 1 x 10⁴ células.ml⁻¹ (500 células por pocillo en 50 µl de medio). Se prepararon diluciones separadas en 50 ml de FCS FMA al 10% y 50 ml de FCS FMA al 1%, respectivamente.

Se establecieron 4 placas de ensayo por placa de compuesto. Dos placas de 384 pocillos que contenían células Mcl-1^(+/) en FCS FMA al 10% y las otras dos placas que contenían células Mcl-1^(-/) en FCS FMA al 1%.

- 25 Usando el dispensador Multidrop, se dispensaron 25 µl de células de forma aséptica en todos los 384 pocillos de las placas de ensayo. Las placas se dejaron reposar en una capa no apilada a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos (minimiza los efectos de borde) y después se pusieron como una sola capa en el incubador a 37°C. Las placas se dejaron incubar durante la noche.

3. Día tres - Valoración de las placas de compuesto y tratamiento de las células

- 30 Las placas de compuesto se valoraron realizando series de dilución de 3 veces de 11 puntos usando DMSO al 100% en el MiniTrak. Después de la valoración de los compuestos, se añadieron 100 nl de compuestos a las placas de células usando el Zymark Sciclone Pintool. Esto era una dilución 1:250 del compuesto de modo que la concentración final más alta era 40 µM. Las placas después se devolvieron al incubador a 37°C y se dejaron incubar durante la noche.

4. Día cuatro - Análisis de viabilidad.

- 35 La solución de CELLTITRE-GLO™ se preparó de acuerdo con las instrucciones del fabricante mediante la reconstitución del sustrato CELLTITRE-GLO™ Substrate con el tampón CELLTITRE-GLO™ Buffer y se almacenó después de usar a -80°C. Las placas se sacaron del incubador y se dejaron equilibrar a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadieron 25 µl de CELLTITRE-GLO™ diluido a cada pocillo de las placas de ensayo usando el Multidrop. Las placas se mezclaron en un agitador de placa durante 15 min antes de leerlas en el Envision usando el protocolo de luminiscencia.

Análisis de datos

Se calculó el porcentaje de inhibición usando la siguiente ecuación:

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

χ = CPS obtenidas después de tratamiento con el compuesto de muestra

- 45 μ^- = CPS obtenidas para los controles negativos

μ^+ = CPS obtenidas para controles positivos

Se obtuvieron los valores de CI₅₀ por ajuste de datos por mínimos cuadrados no lineal de los datos usando, p. ej., el ajuste logístico de 4 parámetros (ecuación nº 205 XLFit4: $y=A+((B-A)/(1+((C/x)^D)))$).

La calidad de los resultados de ensayo se vigiló por determinación del factor Z' para cada placa de ensayo, donde el factor $Z' \geq 0,5$ para los resultados se consideró como fiable (Zhang et al, *J Biomol Screening*, 4:67-73, 1999).

5 Los resultados de viabilidad celular de MEF Mcl-1^{-/-} KO (es decir, CE₅₀ en micromolar y ensayo realizado en presencia de suero bovino fetal al 10%) para algunos de los compuestos de la invención, es decir, para los compuestos 58, 64, 74, 81, 82, 84, 88, 94, 97 y 100 en la tabla 1, son 1,3, 0,31, 0,007, 0,010, 0,030, 0,022, 0,028, 0,448, 0,026 y 0,399, respectivamente.

b. Ensayo de viabilidad celular para plaquetas

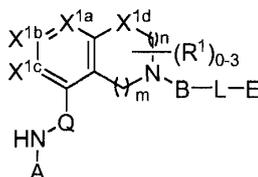
10 Se incubó plasma rico en plaquetas (PRP) con un compuesto de la invención durante aproximadamente 4 horas a 37°C. Después de incubación, las plaquetas se equilibraron a temperatura ambiente durante 20 min y después se añadió un volumen igual de reactivo CELL TITER-GLO™ (Promega Corporation). Las muestras se mezclaron durante 2 minutos y después se dejaron equilibrar durante 10 min adicionales a temperatura ambiente. La luminiscencia generada a partir de las muestras se cuantificó usando un lector de placa LJJ Analyst. El análisis de datos se realizó usando GRAPHPAD PRISM 4,0. Los resultados de viabilidad de plaquetas (es decir, CE₅₀ en micromolar) para algunos compuestos de la invención, es decir, los compuestos 54, 74, 75, 78, 79, 86, 87, 88, 90, 15 95, 96 y 97 en la tabla 1, son 0,132, 0,021, 0,009, 0,003, 0,003, 0,010, 0,003, 0,003, 0,003, 0,003, 0,354 y 0,003, respectivamente.

c. Viabilidad celular de la línea de células tumorales humanas NCI-H146

20 Células de carcinoma de pulmón de células pequeñas humanas NCI-H146 (ATCC, Manassas, VA) se cultivaron en placa con 50.000 células por pocillo en placas de cultivo tisular de 96 pocillos en un volumen total de 100 μ l de medio de cultivo tisular complementado con suero humano al 10% (Invitrogen, Carlsbad, CA) y se trataron con una dilución seriada de 2 veces de los compuestos de interés desde 10 μ M a 0,020 μ l. Cada concentración se ensayó por duplicado al menos 3 veces separadas. El número de células viables después de 48 horas de tratamiento del compuesto se determinó usando el ensayo de MTS de proliferación celular no radiactiva CELLTITER 96® Aqueous de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (Promega Corp., Madison, WI). Los resultados de viabilidad de 25 células NCI-H146 (es decir, CE₅₀ en micromolar) para algunos compuestos de la invención, es decir, los compuestos 74, 82, 84, 93 y 97 en la tabla 1, son 0,71, 2,5, 0,61, 3,2 y 2,4 respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

5 Q se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)-$, $-CH_2-$, $-CH(R^a)-$ y $-C(R^a)_2-$, en donde R^a es alquilo C_{1-4} o halogenoalquilo C_{1-4} ;

R^1 , si está presente, es independientemente un miembro seleccionado del grupo que consiste en halógeno, $=O$, alquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y halogenoalquilo C_{1-6} ;

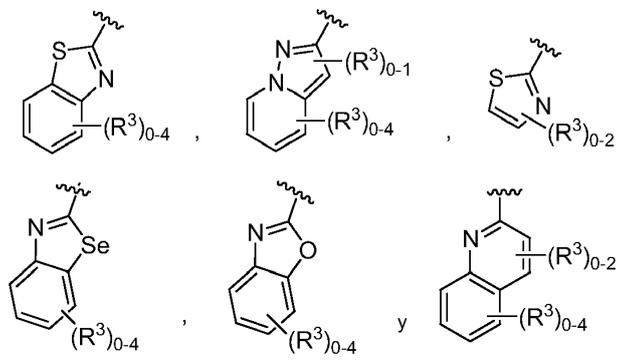
10 X^{1a} , X^{1b} y X^{1c} se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en $C(H)$, $C(R^2)$ y N , en el que al menos uno de X^{1a} , X^{1b} y X^{1c} es $C(H)$ o $C(R^2)$; en donde R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-OR^b$, $-NR^bR^c$, $-SR^b$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2NR^bR^c$, $-R^d$, halógeno, $-CN$ y $-NO_2$, en donde R^b y R^c se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , halogenoalquilo C_{1-4} , u opcionalmente R^b y R^c , junto con los átomos a los que está unido cada uno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2

15 heteroátomos seleccionados de N , O y S como vértices del anillo; y R^d se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} y halogenoalquilo C_{1-4} ;

X^{1d} está ausente o se selecciona del grupo que consiste en $-O-$, $-NH-$, $-N(\text{alquilo } C_{1-4})-$ y $-N(C(O)\text{-alquilo } C_{1-4})-$;

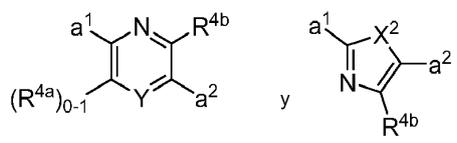
el subíndice m es un número entero de 1 a 2, y el subíndice n es un número entero de 1 a 3; en donde si X^{1d} está presente, entonces el subíndice n es 2 o 3;

20 A es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:



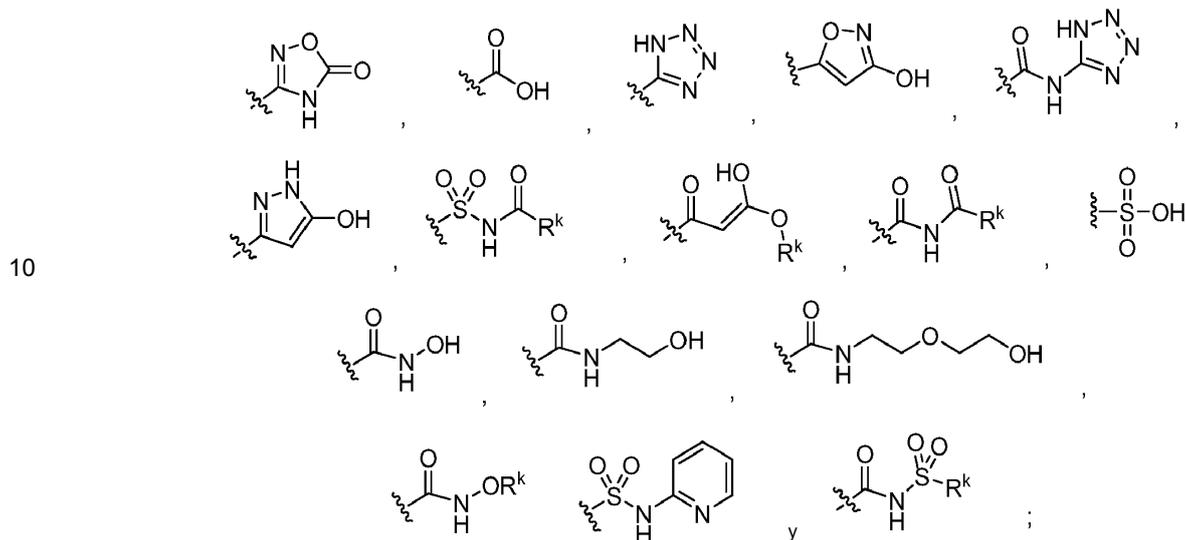
25 en donde R^3 , si está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-NR^eR^f$, $-OR^e$, $-CN$, $-NO_2$, halógeno, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^g$, $-NR^eS(O)R^g$, $-S(O)_2R^g$, $-S(O)R^g$ y $-R^g$; en donde R^e y R^f cada vez que aparecen se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , halogenoalquilo C_{1-4} y $-(CH_2)_{1-4}$ fenilo, o R^e y R^f , o R^e y R^g , junto con el átomo al que está unido cada uno, se combinan opcionalmente 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 del anillo; y R^g se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} y halogenoalquilo C_{1-4} ;

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



en donde Y es N , $C(H)$ o $C(R^{4a})$; X^2 es $-N(H)-$, $-N(\text{alquilo } C_{1-3})-$, O o S ; R^{4a} , si está presente, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} , halogenoalquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , halógeno y $-CN$; R^{4b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-C(O)OR^i$, $-C(O)NR^iR^j$, $-C(O)R^i$, $-NR^iC(O)R^j$,

5
 -NR^hC(O)NR^hRⁱ, -OC(O)NR^hRⁱ, -NR^hC(O)ORⁱ, -C(=NOR^h)NR^hRⁱ, -NR^hC(=NCN)NR^hRⁱ, -NR^hS(O)₂NR^hRⁱ, -S(O)₂Rⁱ,
 -S(O)₂NR^hRⁱ, -N(R^h)S(O)₂Rⁱ, -NR^hC(=NRⁱ)NR^hRⁱ, -C(=S)NR^hRⁱ, -C(=NR^h)NR^hRⁱ, halógeno, -NO₂, y -CN, en donde R^h
 y Rⁱ cada vez que aparecen se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-fenilo; Rⁱ se
 selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇,
 fenilo y -(CH₂)₁₋₄-fenilo; R^h y Rⁱ, o R^h y Rⁱ, junto con el átomo al que está unido cada uno se combinan opcionalmente
 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 del anillo; o de forma alternativa, R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en:



15
 en donde R^k se selecciona de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y halogenoalquilo C₁₋₆; a¹
 representa el punto de unión del grupo B al átomo de nitrógeno en la fórmula I y a² representa el punto de unión del
 grupo B al grupo L en la fórmula I;

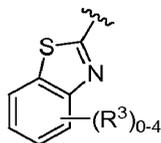
L está ausente o es un conector seleccionado del grupo que consiste en

18
 (arilen C₆₋₁₀)-(heteroalquilenos C₁₋₆), (heteroarilen C₅₋₉)-(heteroalquilenos C₁₋₆), heteroalquilenos C₁₋₆, alquilenos C₁₋₆,
 halogenoalquilenos C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -NH-, -S- y -O-, en donde las partes de alqueno,
 alqueno, alquino o heteroalquilenos del grupo L están sustituidas con 0 a 4 sustituyentes R^{5a} seleccionados del
 grupo que consiste en halógeno, -R^m y =O, y las partes aromáticas del grupo L están sustituidas con 0 a 4
 sustituyentes R^{5b} seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -ORⁿ, -NR^pR^q, -Rⁿ, -NO₂, y CN; en donde R^m
 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, (heterocicloalquil
 C₃₋₆)-(alquilo C₁₋₆), (heterocicloalquil C₃₋₇)-(heterocicloalquilo C₁₋₆) y halogenoalquilo C₁₋₆, y opcionalmente
 cualesquiera dos sustituyentes R^{5a} unidos al mismo o diferentes átomos de L se pueden combinar para formar un
 anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 2
 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices del anillo; y en donde Rⁿ y R^q, cada vez que aparecen, se
 seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y
 halogenoalquilo C₁₋₆, y en donde opcionalmente Rⁿ y R^q, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan
 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 del anillo;

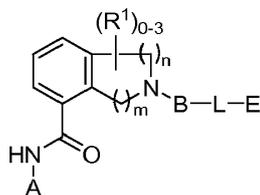
32
 E es hidrógeno o halógeno; o de forma alternativa E se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo C₅₋₆,
 heterocicloalquilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇, y opcionalmente están condensados con E 1 o 2 anillos
 independientemente seleccionados del grupo que consiste en un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, un anillo
 heterocíclico de 3 a 7 miembros, un anillo de benceno y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros, en donde E y
 cada anillo opcionalmente condensado con E está independientemente sustituido con 0 a 5 sustituyentes R⁶
 seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NR^pR^q, -SR^p, -OR^p, -C(O)OR^p, -C(O)NR^pR^q, -C(O)R^p,
 -NR^pC(O)R^q, -OC(O)R^r, -NR^pC(O)NR^pR^q, -OC(O)NR^pR^q, -NR^pC(O)OR^r, -C(=NOR^p)NR^pR^q, -NR^pC(=NCN)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(=NCN)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; donde Z¹ se selecciona del grupo que consiste en alqueno C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆,
 heteroalquilenos C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇; R^p y R^q se selecciona cada uno independientemente
 del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇,
 heterocicloalquilo C₃₋₇, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-fenilo; y R^r se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆,
 halogenoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-fenilo;
 opcionalmente dentro de cada sustituyente R⁶, R^p y R^q o R^p y R^r, junto con el átomo al que está unido cada uno, se

combinan opcionalmente 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 del anillo; R^s se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, y opcionalmente están condensados con R^s 1 o 2 anillos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo de benceno y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros, y en donde R^s y cada anillo opcionalmente condensado con R^s está cada uno independientemente sustituido con 0 a 5 sustituyentes R⁷ seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -NR^tR^u, -SR^t, -OR^t, -C(O)OR^t, -C(O)NR^tR^u, -C(O)R^t, -NR^tC(O)R^v, -OC(O)R^v, -NR^tC(O)NR^tR^u, -OC(O)NR^tR^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 se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆, alquinileno C₂₋₆, heteroalquilenilo C₁₋₆, R^t y R^u se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -(CH₂)₁₋₄-fenilo, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₃₋₇; R^v se selecciona de alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -(CH₂)₁₋₄-fenilo, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₃₋₇; y dentro de cada sustituyente R⁷, R^t y R^u o R^t y R^v, junto con el átomo al que está unido cada uno, opcionalmente se combinan para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices del anillo.

2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en donde A es



3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula

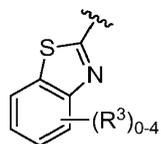


I-a

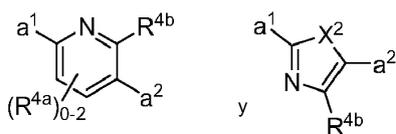
en donde R¹ es halógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆ o =O;

el subíndice n es el número entero 2 o 3; y el subíndice m es un número entero de 1 a 2,

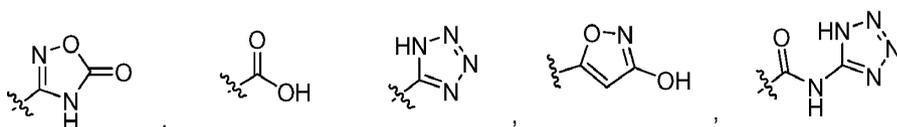
A es

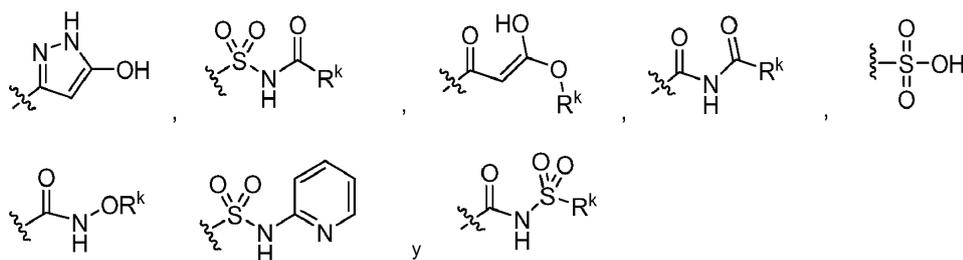


y B es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:

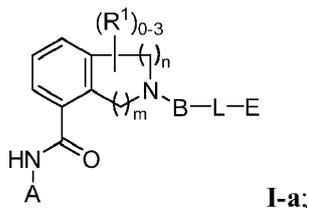


en donde R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en



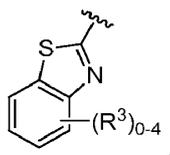


4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula

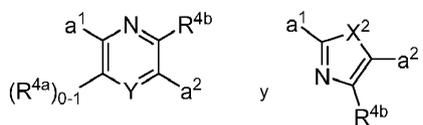


5 en donde R¹ es halógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆ o =O;
 el subíndice n es un número entero de 2 a 3; y el subíndice m es un número entero de 1 a 2;

A es



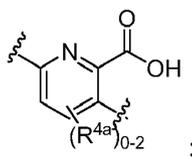
y B es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:



10 en donde R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en -C(O)ORⁱ, -C(O)NR^hRⁱ, -C(O)Rⁱ, -NR^hC(O)Rⁱ, -NR^hC(O)NR^hRⁱ, -OC(O)NR^hRⁱ, -NR^hC(O)ORⁱ, -C(=NOR^h)NR^hRⁱ, -NR^hC(=N(CN))NR^hRⁱ, -NR^hS(O)₂NR^hRⁱ, -S(O)₂Rⁱ, -S(O)₂NR^hRⁱ, -N(R^h)S(O)₂Rⁱ, -NR^hC(=NR^h)NR^hRⁱ, -C(=S)NR^hRⁱ, -C(=NR^h)NR^hRⁱ, -Rⁱ, halógeno, -NO₂, y -CN.

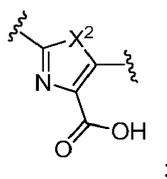
15 5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 3 o 4, en donde el subíndice n es 2 y el subíndice m es 1.

6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 3, en donde R¹ está ausente; y B es



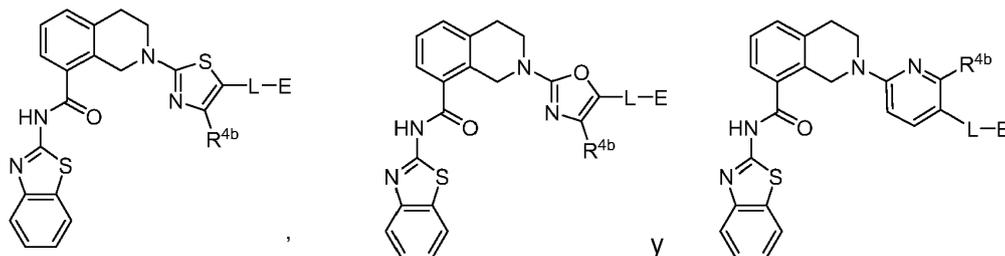
20 en donde R^{4a}, si está presente, se selecciona de halógeno y alquilo C₁₋₄; en donde el subíndice n es 2 y el subíndice m es 1; o

en donde R¹ está ausente; y B es



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

7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, 2, 3 o 4, en donde un compuesto tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en



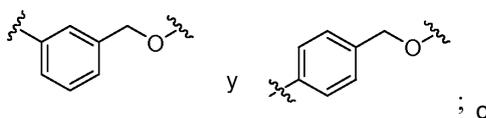
5 **II-a**

II-b

II-c

8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 2, 3, 4, 5, 6 o 7, en donde L está ausente o es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en (arilen C₆₋₁₀)-(heteroalquilenos C₁₋₆) y (heteroarilen C₅₋₉)-(heteroalquilenos C₁₋₆) opcionalmente sustituidos; o

en donde L se selecciona del grupo que consiste en



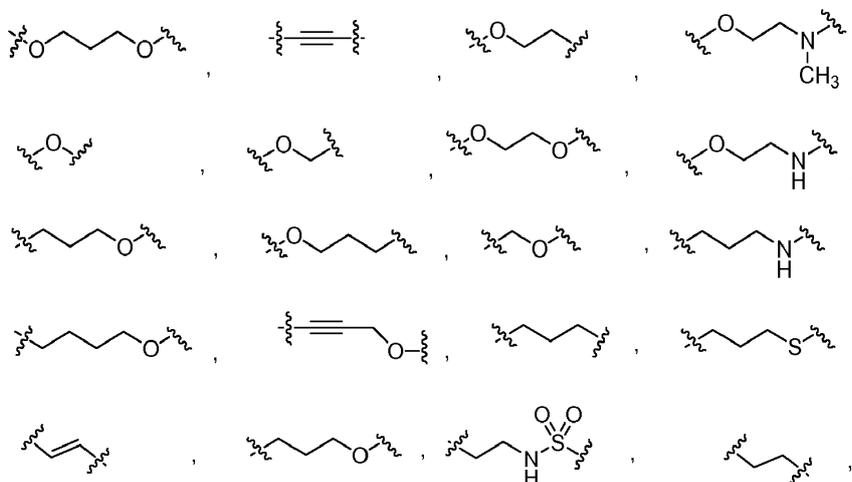
10

en donde L es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en heteroalquilenos C₁₋₆, alquilenos C₁₋₆, alquenilenos C₂₋₆ y alquinilenos C₂₋₆ opcionalmente sustituidos; o

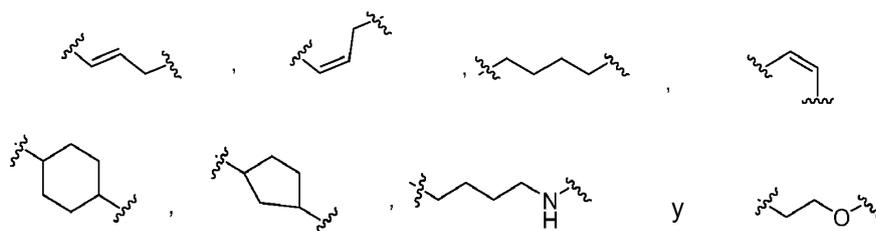
en donde L se selecciona del grupo que consiste en alquilenoxi C₁₋₄, alquenilenoxi C₂₋₄, alquinilenoxi C₂₋₄ y alquilenos C₁₋₄ opcionalmente sustituidos, en donde L está sustituido con 0 a 4 grupos R^m, y en donde cualesquiera dos grupos R^m colocados en el mismo o diferente átomo de L se combinan opcionalmente para formar un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como vértices del anillo; o

15

en donde L se selecciona del grupo que consiste en



20

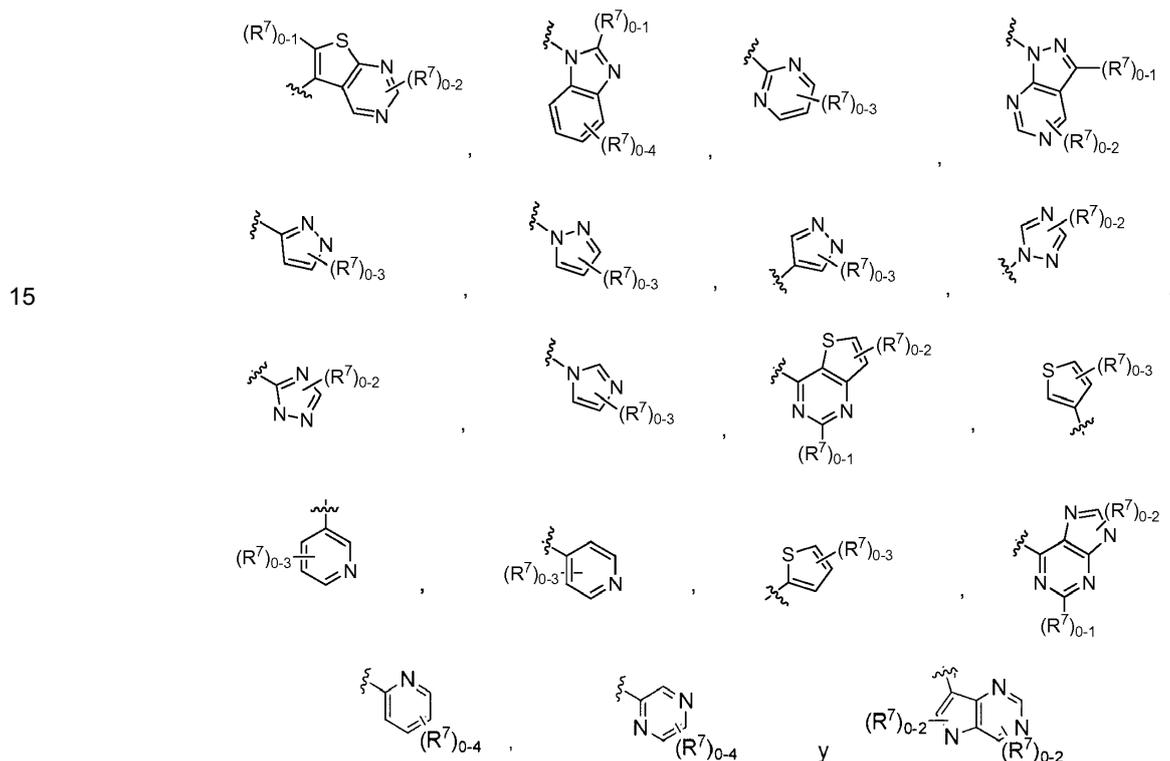


9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en donde E es hidrógeno; o

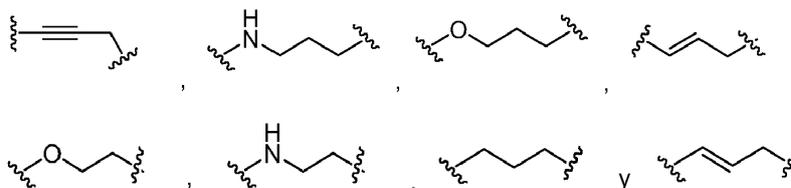
5 en donde, E se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo C₅₋₆ y heterocicloalquilo C₃₋₇, y opcionalmente está condensado con E un anillo independientemente seleccionado del grupo que consiste en un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, un anillo de benceno y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros, en donde E y el anillo opcionalmente condensado con el mismo están sustituidos juntos con un total de 1 a 3 sustituyentes R⁶, en donde un sustituyente R⁶ es -NR^pR^q, -Z¹-NR^pR^q, -R^s, o -Z¹-R^s.

10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 9, en donde dicho un sustituyente R⁶ es -NR^pR^q o -Z¹-NR^pR^q; en donde opcionalmente 1 o 2 sustituyentes R⁶ se seleccionan del grupo que consiste en flúor y cloro; o

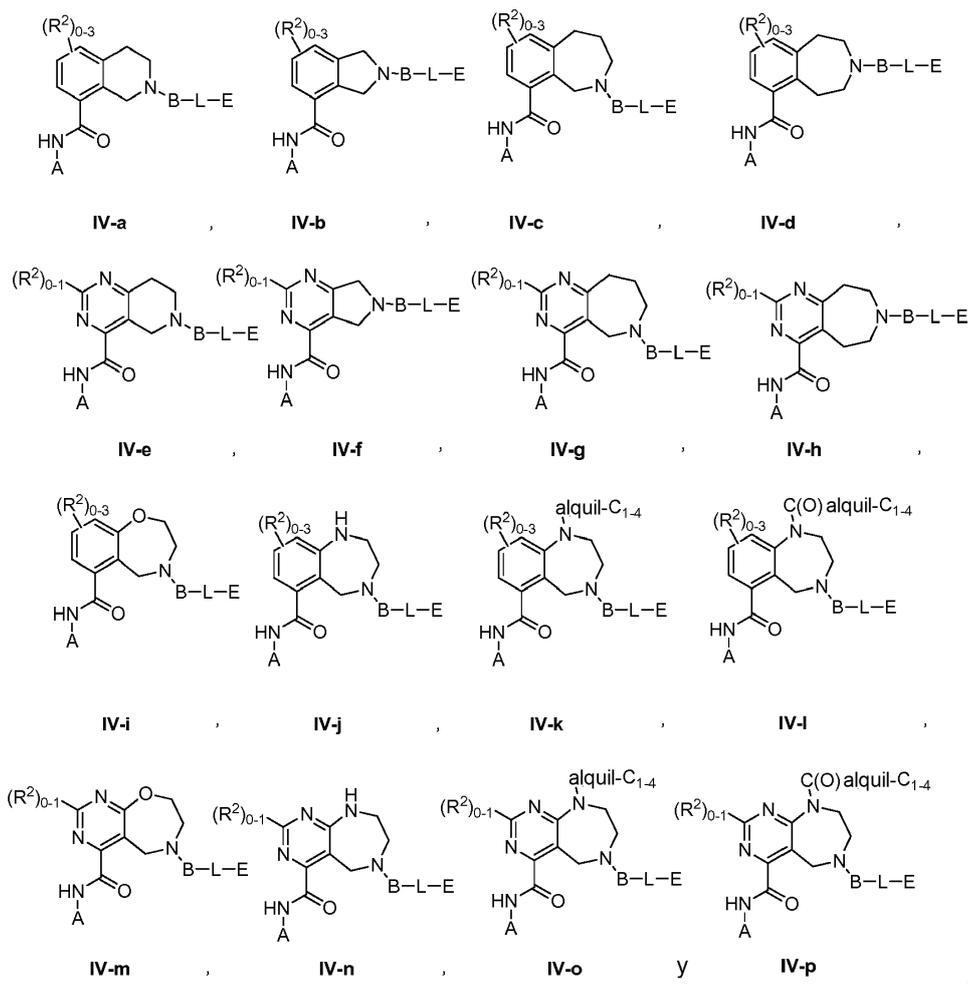
en donde dicho un sustituyente R⁶ es R^s o -Z¹-R^s, en donde R^s tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



11. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 9 o 10, en donde, Z¹ se selecciona del grupo que consiste en:

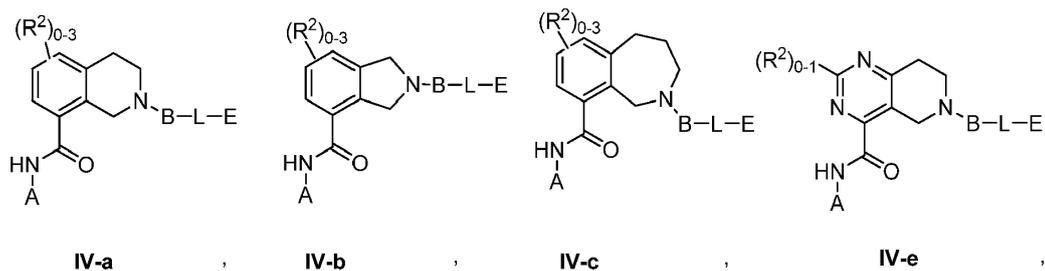


12. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 5 u 8, en donde, el compuesto tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:

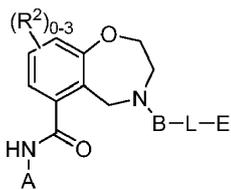


5 o

en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

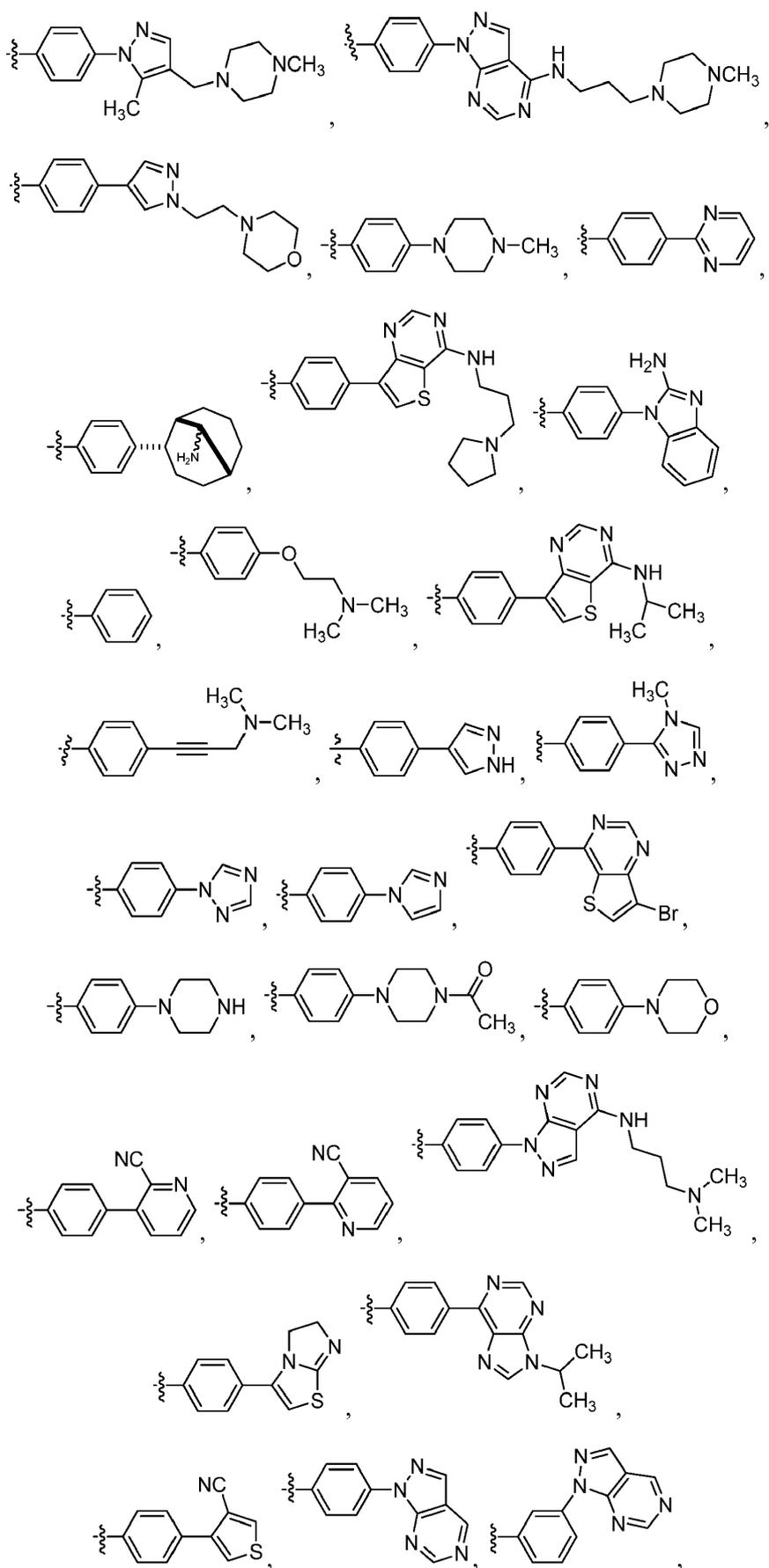


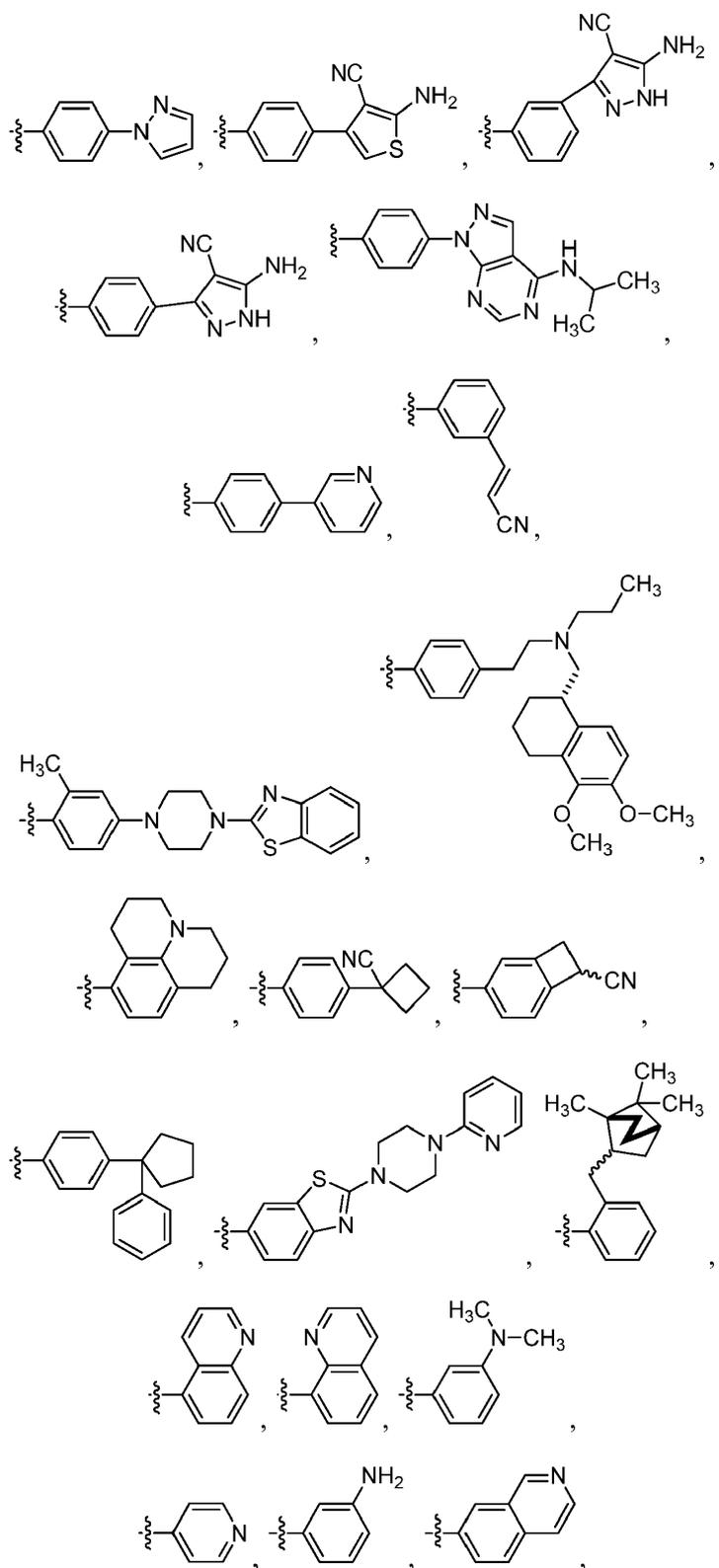
y

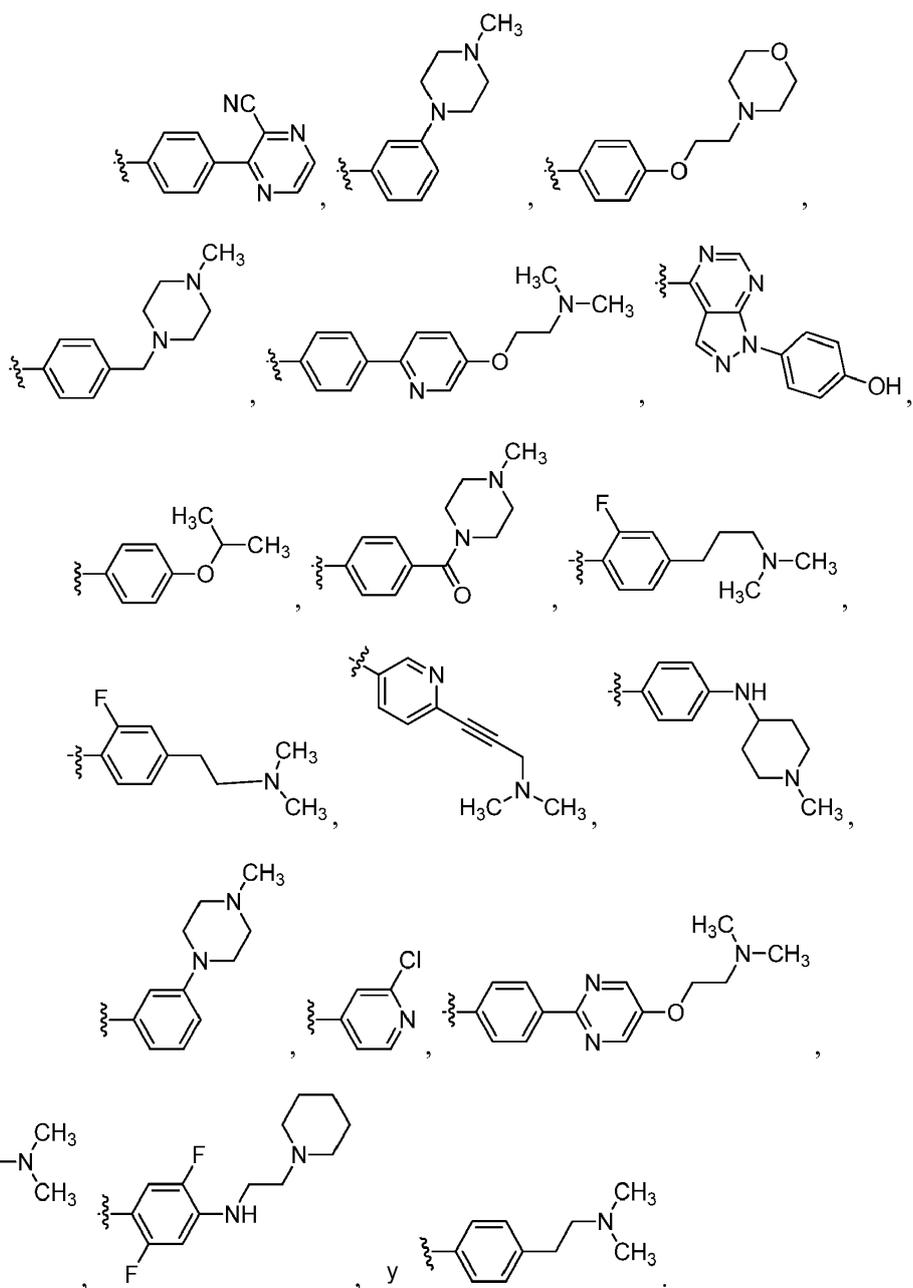


IV-i

10 18. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 7 o 12, en donde E se selecciona del grupo que consiste en:







5

19. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 10 ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-fenoxipropil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(piridin-4-iltio)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(terc-butoxicarbonilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- 15 ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(3-(terc-butoxicarbonilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(3-(4-aminofenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-(3-(1H-pirazol-1-il)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(isoquinolin-7-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- 5 ácido 5-(3-(3-aminofenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(piridin-4-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(3-(dimetilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- 10 ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(quinolin-8-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(quinolin-5-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxiprop-1-inil)tiazol-4-carboxílico;
- 15 ácido 5-(3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- 20 ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(pirrolidin-1-il)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-morfolinopropil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(piperidin-1-il)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(3-(4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- 25 ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(2-((1S,4S)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-iloxi)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(2-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- 30 ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(1-fenilciclopentil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(1-ciano-1,2-dihidrociclobutabencen-4-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(1-cianociclobutil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- 35 ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(1,2,3,5,6,7-hexahidropirido[3,2,1-ij]quinolin-8-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(2-(((5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)(propil)amino)etil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- 40 ácido 5-(3-(4-(4-(benzo[d]tiazol-2-il) piperazin-1-il)-2-metilfenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- ácido (E)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(3-(2-cianovinil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(3-(4-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- 45

- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-ilamino)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(3-(3-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- 5 ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(4-(hidroximetil)fenil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(4-(4-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)fenil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(3-(3-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)prop-1-inil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- 10 ácido 5-(4-(3-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)fenil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-hidroxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(3-(3-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- 15 ácido 5-(3-(4-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)prop-1-inil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(piridin-3-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(4-fenoxibutil)tiazol-4-carboxílico;
- 20 ácido 5-(4-(4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)butil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-(isopropilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(4-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- 25 ácido 5-(3-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(3-(4-(5-amino-4-cianotiofen-3-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- 30 ácido 5-(3-(4-(1H-pirazol-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(2-(4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)etil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(2-(3-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)etil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- 35 ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-cianotiofen-3-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(9-isopropil-9H-purin-6-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- 40 ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-3-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-(3-(dimetilamino)propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(2-(benciloxi)etil)tiazol-4-carboxílico;
- 45 ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-cianopiridin-2-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;

- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(6-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)piridin-3-iloxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(2-cianopiridin-3-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- 5 ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-morfolinofenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(5-(4-cianotiofen-3-il)-2-hidroxibencil)tiazol-4-carboxílico;
- 10 ácido 5-(3-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-((4-fenilpiperidin-1-il)metil)tiazol-4-carboxílico;
- 15 ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(piperazin-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(7-bromotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- 20 ácido 5-(3-(4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- 25 ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-(isopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(2-(3-nitrofenilsulfonamido)etil)tiazol-4-carboxílico;
- 30 ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-((2-fenilazetidín-1-il)metil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(4-(1H-imidazol-1-il)butil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- 35 ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(2-fenoxietil)tiazol-4-carboxílico;
- 40 ácido 5-(3-(4-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-(3-(pirrolidin-1-il)propilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- 45 ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(3-(4-((1S,2S,5R)-9-aminobiciclo[3.3.1]nonan-2-il)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;

- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(pirimidin-2-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- 5 ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- 10 ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(5-metil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-cianopirazin-2-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- 15 ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(2-morfolinoetoxi)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- 20 ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-((1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(4-(3-(dimetilamino)propilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenoxi)propil)picolínico;
- 25 ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)picolínico;
- 30 ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)fenoxi)propil)picolínico;
- ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(pirimidin-2-il)fenoxi)propil)picolínico;
- ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)picolínico;
- 35 ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenoxi)propil)picolínico;
- ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-hidroxi)propil)picolínico;
- ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(3-(dimetilamino)propil)-2-fluorofenoxi)propil)picolínico;
- 40 ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)picolínico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)oxazol-4-carboxílico;
- ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)picolínico;
- ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-fenilpicolínico;
- ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-o-tolilpicolínico;
- 45 ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-fenetilpicolínico;

- ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-metoxibenciloxi)picolínico;
- ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-fenilpropil)picolínico;
- ácido (E)-6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-fenilprop-1-enil)picolínico;
- ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-fenoxipropil)picolínico;
- 5 ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-fenoxibutil)picolínico;
- ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenoxi)propil)picolínico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(2-(benciloxi)etil)tiazol-4-carboxílico;
- 10 ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)propil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(2-cloro-4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- 15 ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-3-fluorofenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)propil)-2-fluorofenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- 20 ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2,5-difluorofenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(2,5-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- 25 ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(2,5-difluoro-4-(2-morfolinoetilamino)fenoxi)propil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido (E)-6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-estirilpicolínico;
- ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(2-cloropiridin-4-iloxi)propil)picolínico;
- ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(2-(feniltio)acetamido)picolínico;
- 30 ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-fenilpropanamido)picolínico;
- ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(2-(4-metoxifenil)acetamido)picolínico;
- ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(2-(dimetilamino)etil)fenoxi)propil)picolínico;
- 35 ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenoxi)propil)picolínico;
- ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)fenoxi)propil)picolínico;
- ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenoxi)propil)picolínico;
- 40 ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)propil)picolínico;
- ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenoxi)propil)picolínico;

- ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(4-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)pirimidin-2-il)fenoxi)propil)picolínico;
- ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-((6-(3-morfolinopropoxi)naftalen-2-il)etil)tiazol-4-carboxílico;
- 5 ácido 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(2-(6-(3-morfolinopropoxi)naftalen-2-il)etil)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-ciclohexilpicolínico;
- ácido 5-(3-(4-(aminometil)fenoxi)propil)-2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)tiazol-4-carboxílico;
- 10 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)-N-(metilsulfonil)tiazol-4-carboxamida;
- 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)-N-hidroxitiazol-4-carboxamida;
- 15 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)-N-(1H-tetrazol-5-il)tiazol-4-carboxamida;
- 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)-N-(2-hidroxietil)tiazol-4-carboxamida;
- 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)-N-(2-(2-hidroxietoxi)etil)tiazol-4-carboxamida;
- 20 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-N-(difhiorometilsulfonil)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)tiazol-4-carboxamida; y
- 2-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-(3-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluorofenoxi)propil)tiazol-4-carboxilato de metilo.
- 25 20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, y al menos un diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
21. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para usar en un método para tratar el cáncer de pulmón de células pequeñas; o
- para usar en un método para tratar una enfermedad o afección causada, exacerbada o que resulta de un exceso, o activación indeseada, de plaquetas; o
- 30 para usar en un método para reducir el recuento de plaquetas en la circulación; o
- para usar en un método de tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en trombocitemia esencial, policitemia vera, reestenosis, terapia antiplaquetaria perioperatoria y trombos asociados con dispositivos.

Figura 1

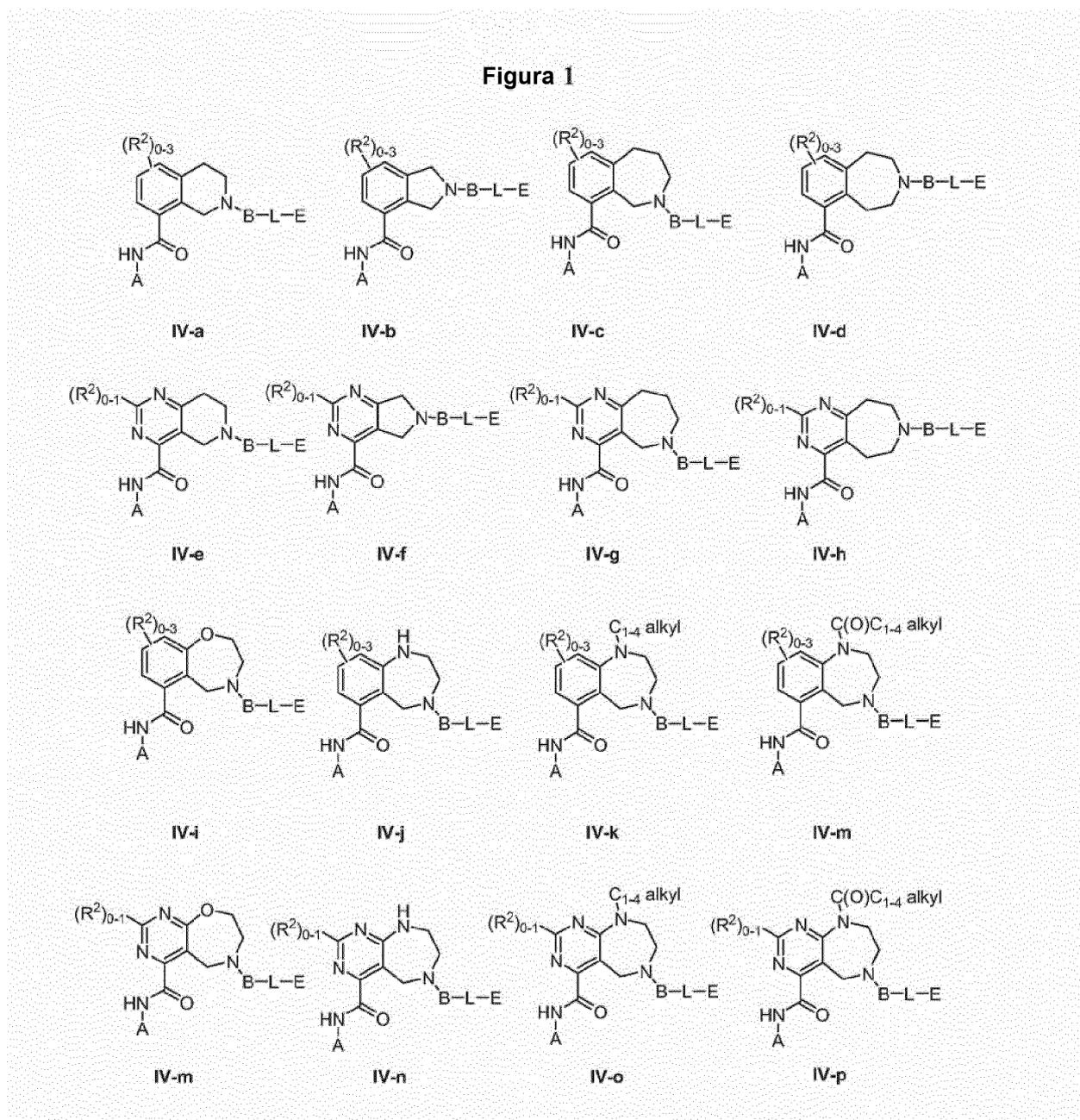


Figura 2-A

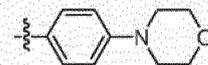
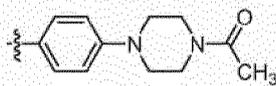
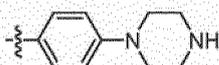
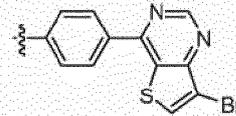
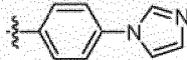
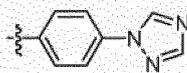
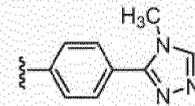
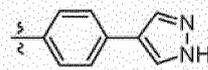
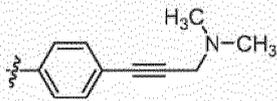
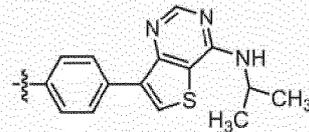
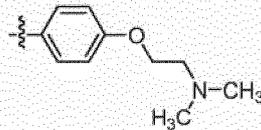
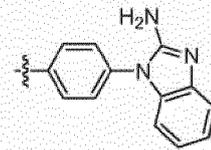
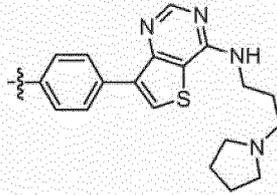
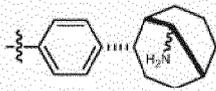
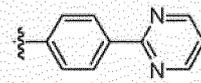
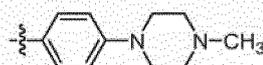
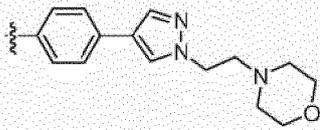
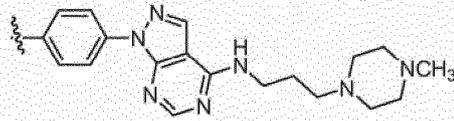
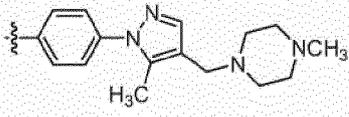


Figura 2-B

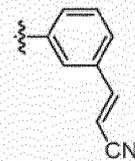
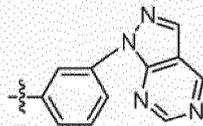
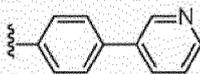
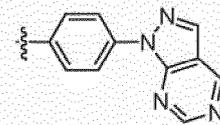
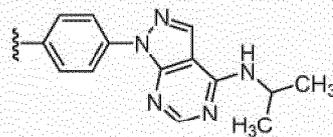
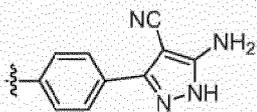
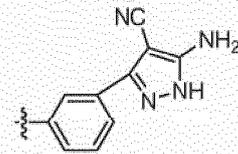
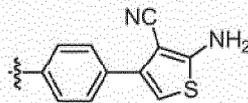
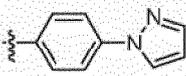
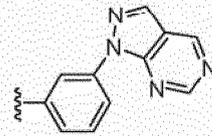
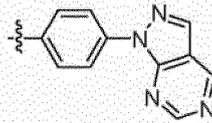
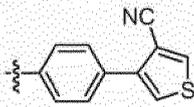
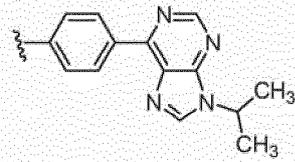
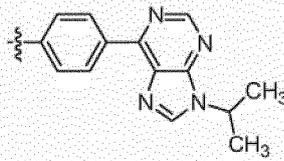
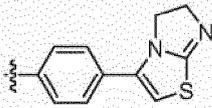
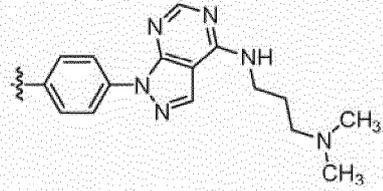
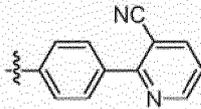
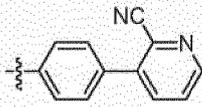


Figura 2-C

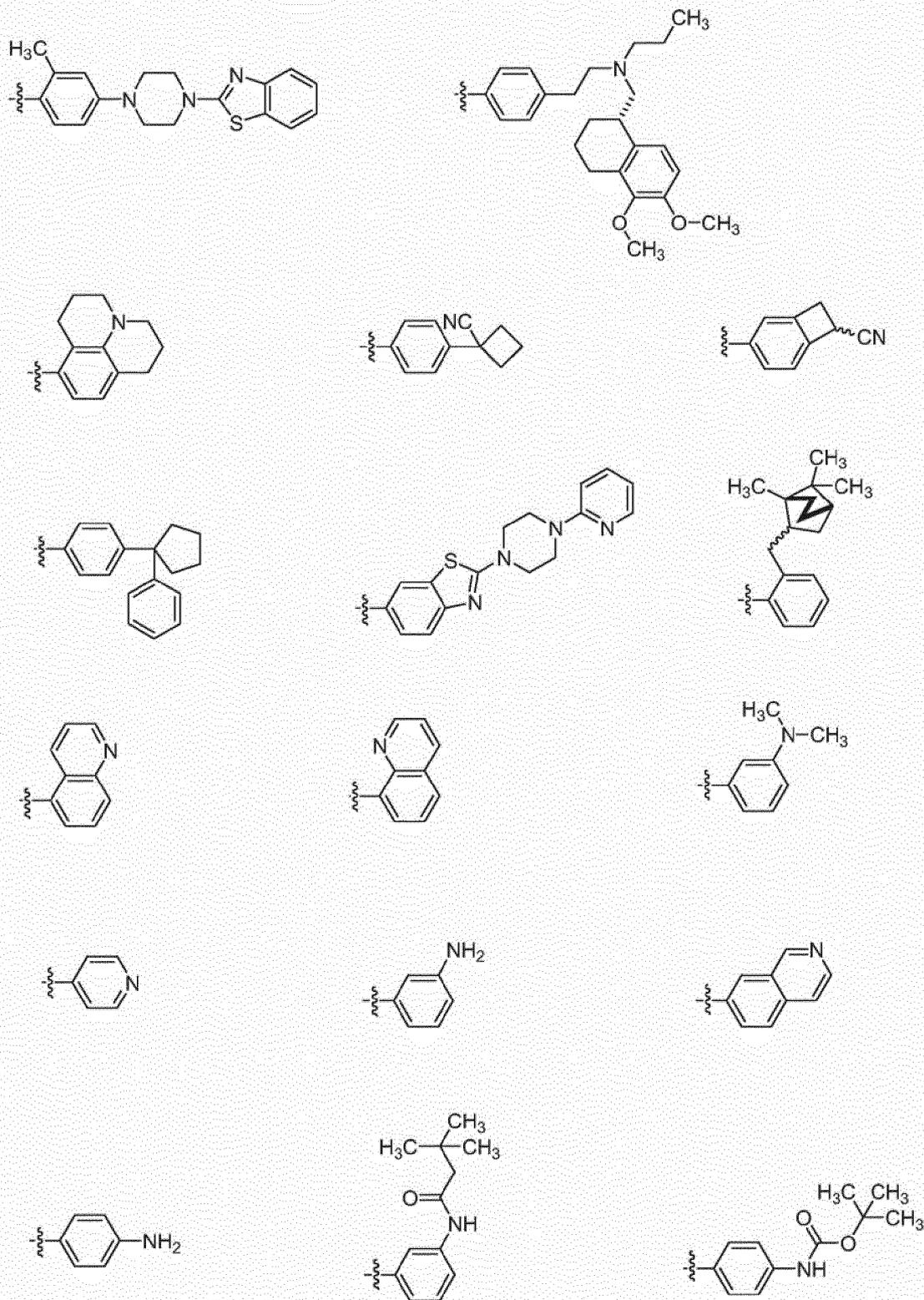


Figura 2-D

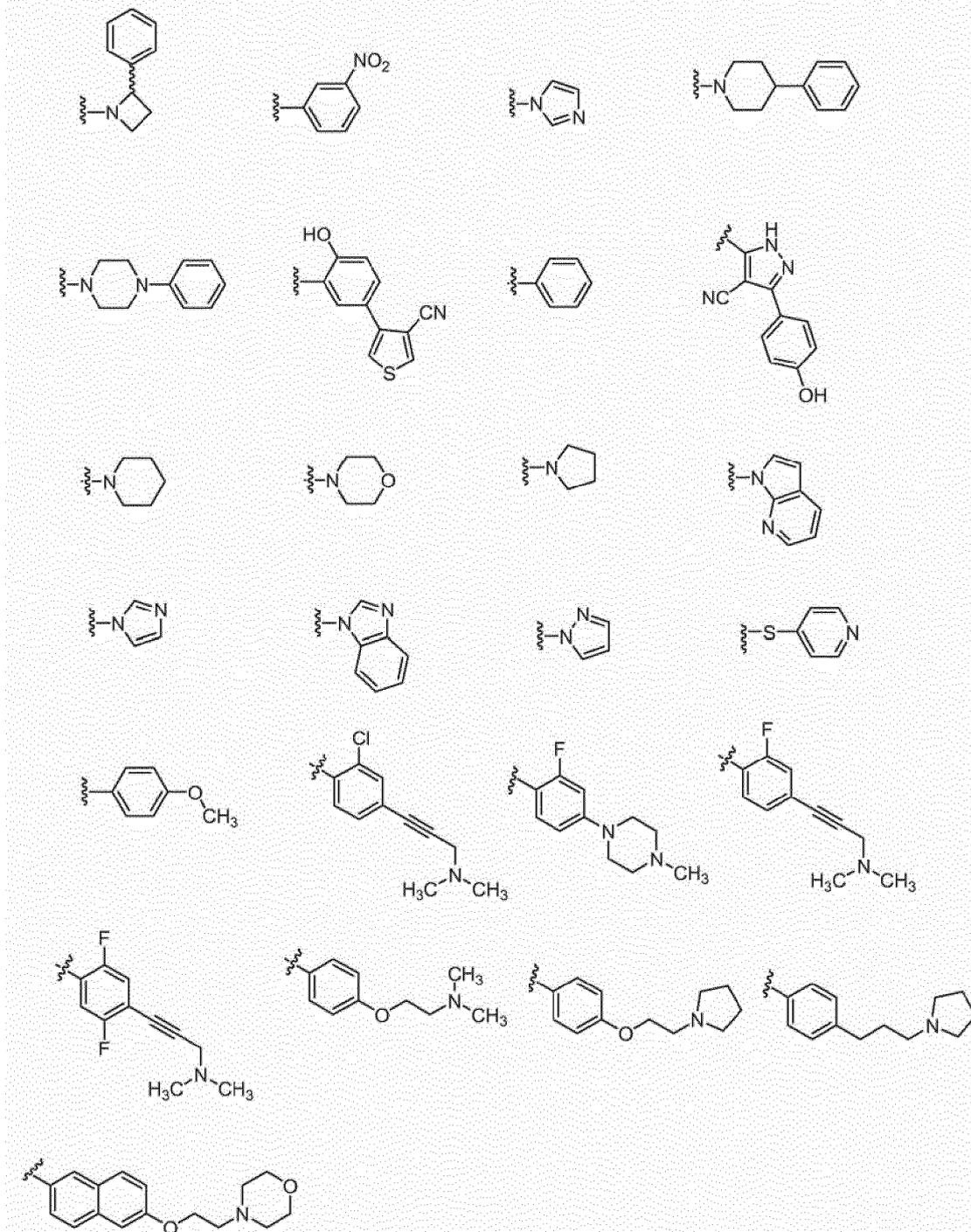


Figura 2-E

