(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 586 527**

(51) Int. CI.:

C07D 413/06 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2012 E 12780613 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2766359**

(54) Título: **Compuestos heterocíclicos y uso de los mismos como moduladores del receptor de tirosina quinasas de tipo III**

(30) Prioridad:

14.10.2011 US 201161547637 P
26.04.2012 US 201261638990 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.10.2016

(73) Titular/es:

AMBIT BIOSCIENCES CORPORATION (100.0%)
11080 Roselle Street
San Diego, CA 92121, US

(72) Inventor/es:

HADD, MICHAEL J.;
HOCKER, MICHAEL D.;
HOLLADAY, MARK W.;
LIU, GANG;
ROWBOTTOM, MARTIN W. y
XU, SHIMIN

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

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 uso de los mismos como moduladores del receptor de tirosina quinasas de tipo III

Campo

Se proporcionan en la presente memoria compuestos heterocíclicos, que incluyen compuestos de benzotiazolilo, benzoxazolilo y quinazolilo. En algunas realizaciones, los compuestos son moduladores del receptor tipo III de la familia de tirosina quinasas. En otras realizaciones, los compuestos son moduladores de quinasas CSF1R, FLT3, KIT, y/o PDGFRβ. También se proporcionan composiciones que comprenden los compuestos y el uso de los mismos. Los compuestos proporcionados son útiles en el tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad o trastorno relacionado con la actividad de quinasas de CSF1R, FLT3, KIT y/o PDGFRβ, o uno o más síntomas asociados con dichas enfermedades o trastornos.

Antecedentes

Las proteína quinasas (PK) son enzimas que catalizan la fosforilación de grupos hidroxi en restos de tirosina, serina y treonina de proteínas. Los receptores tirosina quinasas (RTK) son una subfamilia de proteína quinasas que tienen una función crítica en la señalización y están implicadas en el proceso de la tumorigénesis que incluye proliferación, celular, supervivencia, angiogénesis, invasión y metástasis. Una clase de RTK conocida como la familia de tirosina quinasas de receptores de tipo III, que incluye los receptores PDGFR α, PDGFR β, FLT3, KIT, VEGFR y CSF1R, se ha implicado en diferentes enfermedades proliferativas e inflamatorias.

CSF1R (también conocido como receptor del factor de estimulación de colonias de macrófagos (M-CSFR) o fms) es un receptor para el factor estimulador de la colonia de macrófagos (M-CSF o CSF-1). La unión del ligando CSF-1 a su receptor da como resultado la dimerización y autofosforilación del receptor y conduce a la activación de las rutas de transducción de señales corriente abajo incluyendo las rutas de PI3K/Akt y de proteína quinasas activadas por mitógenos MAPK. La activación de CSF1R conduce a la proliferación, superveniencia, motilidad y diferenciación de células del linaje de monocitos/macrófagos y por lo tanto, tiene una función en el desarrollo normal de tejidos y la defensa inmunitaria. La activación de CSF1R también conduce a la proliferación y diferenciación de precursores de osteoclastos y por lo tanto media el proceso de la resorción ósea.

Debido a su función en la biología de osteoclastos, se cree que CSF1R es un objetivo terapéutico importante para la osteoporosis y la artritis inflamatoria. Por ejemplo, la señalización elevada de M-CFS conduce a actividad elevada de osteoclastos, lo que conduce a la pérdida de hueso que está presente en la artritis y otra erosión ósea inflamatoria (Véase Scott et al. *Rheumatology* 2000, 39: 122-132, Ritchlin et al. *J. Clin. Invest.* 2003, 111:821-831). Por lo tanto, la inhibición del CSF1R representa un procedimiento terapéutico prometedor para la artritis y otra erosión ósea inflamatoria, lo que es respaldado además por los datos de eficacia de inhibidores de CSF1R conocidos tales como Ki-20227 y GW2580 en modelos animales de artritis (Véase, Conwat et al. *JPET* 2008, 326:41-50 y Ohno et al. *Eur. J. Immunol.* 2008, 38:283-291). La desregulación del desarrollo de osteoclastos y alteración en el equilibrio de la resorción ósea y formación de hueso que subyacen en la osteoporosis también debe tratarse con un modulador del CSF1R.

Se ha encontrado expresión elevada o activación del CSF1R y/o su ligando en pacientes con leucemia mieloide aguda, cáncer de próstata, mama, ovario, endometrio, colorrectal, pancreático y una variedad de otros cánceres, y niveles elevados de M-CSF están asociados con pronóstico malo en algunos cánceres (Véase, Muller-Tidow et al. *Clin Cancer Res*, 2004, 10:1241-1249, Bauknecht et al. *Cancer Detect. Prev.*, 1994, 18: 231-239; Baiocchi G et al. *Cancer* 1991, 67:990-996; Kirma et al *Cancer Res*. 2007; Sapi et al. *Exp. Biol. Med*., 2004, 229:1-11; Kluger et al. *Clin. Canc. Res*. 2004 10:173-177; Mroczko et al., *Clin. Chem. Lab. Med*. 2005 43:146-50 y Mroczko et al., *Clin. Chim. Acta* 2007, 380:208-212). Los datos sugieren que el CSF1R puede ser un objetivo terapéutico valioso para estos tumores sólidos.

Los primeros estudios han asociado la expresión elevada de M-CSF con mayor infiltración de leucocitos en tumores sólidos en cánceres de mama y ovario humanos (Scholl et al. *J. Natl. Cancer Inst*. 1994, 86:120-126, Tang et al. *J. Cell. Biochem*. 1990, 44:189-198). Estudios adicionales han mostrado que M-CSF es una de las diferentes citoquinas implicadas en el reclutamiento de macrófagos asociados con tumores (TAM) que contribuyen a la angiogénesis tumoral y avance tumoral a la metástasis y más recientemente, que el inhibidor preclínico GW2580 inhibe la metástasis tumoral y angiogénesis en experimentos de xenoinjertos de tumores en ratones (Priceman et al. *Blood* 2010 115(7): 1461-1471). Se cree que la actividad de osteoclastos estimulada subyace en la fisiopatología de la metástasis ósea. (Lipton, *J. Support. Oncol*. 2004 2:205-220). Las lesiones óseas metastásicas producen la pérdida ósea localizada significativa y conducen a la morbilidad ósea, síntomas que incluyen dolor óseo, fracturas óseas e hipercalcemia. Por lo tanto, la inhibición del CSF1R puede por lo tanto proporcionar terapia para tumores sólidos y cáncer metastásico incluyendo metástasis al hueso.

Otro miembro de la familia de los PDGFR, FLT3 (también llamado Flk2), tiene una función importante en la proliferación y diferenciación de citoblastos hematopoyéticos y se encuentra la mutación activante o exceso de expresión de este receptor en la LMA (Véase, Heinrich Mini-Reviews en *Medicinal Chemistry* 2004, 4(3):255-271, Kiyoi et al. *Int J Hematol,* 2005 82:85-92). Se han desarrollado más de una docena de inhibidores de FLT3

conocidos y algunos han mostrado efectos clínicos prometedores contra la LMA (Véase, Levis et al. *Int J Hematol*. 2005 82:100-107). El receptor FLT3 también es expresado en una parte grande de progenitores de células dendríticas y la estimulación del receptor causa la proliferación y diferenciación de estos progenitores en células dendríticas (DC). Puesto que las células dendríticas son los iniciadores principales de la respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T, incluyendo la respuesta inmunitaria autorreactiva, la inhibición de FLT3 es un mecanismo para la regulación por disminución de las respuestas inflamatorias y autoinmunitarias mediadas por DC. Un estudio muestra que el inhibidor de FLT3 CEP-701 es eficaz en la reducción de la pérdida de mielina en la encefalomielitis autoinmune experimental (EAE), un modelo de ratón para la esclerosis múltiple (Véase, Whartenby et al. *PNAS* 2005 102: 16741-16746). Se encuentra un nivel alto de ligando FLT3 en el suero de pacientes con histiocitosis de células de Langerhans y lupus eritematoso sistémico, que además implica la señalización de FLT3 en la desregulación de progenitores de células dendríticas en esas enfermedades autoinmunitarias (Véase, Rolland et al. *J. Immunol*. 2005 174:3067-3071).

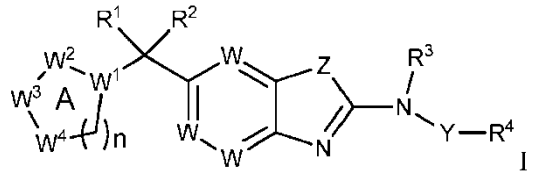
KIT (o el receptor de factor de citoblastos, o SCFR) es otro miembro de la familia de RTK, y la presencia de mutaciones de kit es un marcador diagnóstico clave para tumores de estroma gastrointestinal (GIST) (Duensing et al. *Cancer Investigation* 2004, 22(1):106-116). Gleevec® (mesilato de imatinib o STI571), el primer inhibidor de RTK aprobado por la FDA aprobado originalmente para la leucemia mieloide crónica mediada por c-Abl, logró la aprobación de la FDA para los GIST en 2002 y ha validado el procedimiento molecular de la inhibición del Kit para el tratamiento de GIST. (Giorgi y Verweij, *Mol. Cancer Ther.* 2005 4(3):495-501). Las mutaciones de ganancia de función del receptor Kit también están asociadas con los citoblastos/leucemia mieloide y seminomas/disgerminomas (Blume-Jensen, *Nature* 2001 411(17): 355-365. También se han identificado mutaciones de KIT en determinados melanomas y se reconoce como un potencial objetivo terapéutico para el melanoma (Curtain et al. *J Clin. Oncol*. 2006 24(26):4340-4346).

Sigue siendo necesaria la identificación de moléculas pequeñas que inhiben RTK, en particular compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por CSF1R, FLT3, PDGFRβ y/o KIT.

Resumen

Se proporcionan en la presente memoria compuestos de fórmula VIIb o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica de estereoisómeros. En alguna realización, los compuestos tienen actividad como moduladores de quinasas CSF1R, FLT3, KIT, y/o PDGFRβ. Los compuestos sin útiles en tratamientos médicos, composiciones farmacéuticas y para la modulación de la actividad de quinasas CSF1R, FLT3, KIT y/o PDGFRβ, incluyendo las formas de tipo natural y/o mutadas de las quinasas CSF1R, FLT3, KIT y/o PDGFRβ. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente invención tienen actividad como moduladores de las quinasas CSF1R, FLT3, KIT y/o PDGFRβ. En una realización, los compuestos para usar en las composiciones y métodos proporcionados en la presente memoria tienen la fórmula VIIb.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula I:



I

o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxilo y alcoxi, o R^1 y R^2 juntos forman =O;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^x$, $=NOR^d$, o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^3, o de 1 a 3 grupos Q^3; cada Q^3 se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S o NR^7;

R^7 es hidrógeno, deuterio o alquilo;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, deuterio, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

el anillo A es un arilo, heteroarilo o heterociclilo bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^1 es N o C;

W^2 es N, NR^{9a} o CR^{9b};

W^3 es N, NR^{10a} o CR^{10b};

W^4 es N, NR^{11a} o CR^{11b};

R^{9a}, R^{9b}, R^{10a}, R^{10b}, R^{11a} y R^{11b} se seleccionan como sigue:

i) R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo y R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno o Q^2; o

ii) R^{9a} y R^{10b}, R^{9a} y R^{10a}, R^{9b} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10a}, R^{10b} y R^{11a}, R^{10a} y R^{11b}, R^{10a} y R^{11b} o R^{10b} y R^{11b} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; y el resto de R^{9a} o R^{11a} es hidrógeno, deuterio o alquilo; y el resto de R^{9b} o R^{11b} es hidrógeno o Q^2; o

iii) R^{9a} y R^{10b}, R^{9a} y R^{10a}, R^{9b} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10a}, R^{10b} y R^{11a}, R^{10a} y R^{11b}, R^{10a} y R^{11b} o R^{10b} y R^{11b} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente condensado con un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; y el resto de R^{9a} o R^{11a} es hidrógeno, deuterio o alquilo y el resto de R^{9b} o R^{11b} es hidrógeno o Q^2;

cada Q^2 es independientemente halógeno, deuterio, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, halogenoalquenilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^X$,$-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; en una realización, de 1 a 3 grupos Q^4, cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^d es independientemente hidrógeno o alquilo;

cada R^u es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

R^w es alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

R^y y R^z se selecciona cada uno independientemente de los siguientes (i) o (ii):

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o

(ii) R^y y R^z, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o 1, 2 o 3 grupos Q^7; cada Q^7 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, oxo, tioxo, hidroxi, alcoxi, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquenilo,

alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-4,

en donde los compuestos se seleccionan de modo que: i) cuando W es CH; W^1 es C; Z es S; R^1 es hidrógeno, o hidroxilo y R^2 es hidrógeno, o R^1 y R^2 juntos forman =O; el anillo A no es piridina; ii) cuando W es CH; W^1 es N; Z es S; R^1 y R^2 son hidrógeno, entonces el anillo A no es pirrolidina; iii) cuando W es CH, Z es NH, R^1 y R^2 juntos forman =O, q es 0, y R^4 es piridinilo, el anillo A no es fenilo, iv) cuando W es CH, Z es NH, R^1 y R^2 juntos forman =O, q es 0, y R^4 es fenilo, entonces el anillo A no es pirrolidina, y v) cuando Z es N, uno de R^1 y R^2 es metilo y el otro de R^1 y R^2 es H, q es 0, y R^3 es piridina, y W^1 es N, el anillo A no puede ser piperidina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o isoindolina.

En una realización, el compuesto proporcionado en la presente memoria es un compuesto de fórmula VIIb. En una realización, el compuesto proporcionado en la presente memoria es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula VIIb. En una realización, el compuesto proporcionado en la presente memoria es un solvato del compuesto de fórmula VIIb. En una realización, el compuesto proporcionado en la presente memoria es un hidrato del compuesto de fórmula VIIb. En una realización, el compuesto proporcionado en la presente memoria es un profármaco del compuesto de fórmula VIIb. En una realización, el compuesto proporcionado en la presente memoria es un clatrato del compuesto de fórmula VIIb.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas formuladas para administrar por una vía y medios adecuados, que contienen concentraciones eficaces de uno o más de los compuestos proporcionados en la presente invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y profármacos, y que opcionalmente comprenden al menos un vehículo farmacéutico.

En una realización, las composiciones farmacéuticas suministran cantidades eficaces para el tratamiento, prevención o mejora de enfermedades o trastornos que son modulados por o les afectan de otra forma las quinasas CSF1R, FLT3, KIT y/o PDGFRβ, o uno o más síntomas o causas de los mismos. Dichas enfermedades o trastornos incluyen sin limitación cánceres, enfermedades proliferativas no malignas, aterosclerosis, reestenosis después de angioplastia vascular, trastornos fibroproliferativos, enfermedades o trastornos inflamatorios relacionados con la disfunción inmunitaria, enfermedades infecciosas y/o enfermedades o trastornos relacionados con la disfunción inmunitaria, enfermedades infecciosas y/o enfermedades o trastornos que se puede tratar, prevenir o atender por modulación de la actividad, unión o distribución subcelular de quinasas, en donde dichos métodos comprenden administrar a un sujeto, p. ej., un ser humano que necesite dicho tratamiento, prevención o atención, una cantidad terapéutica y profilácticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria.

También se proporcionan en la presente memoria terapias de combinación usando uno o más compuestos o composiciones proporcionados en la presente memoria, o sus derivados farmacéuticamente aceptables, en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos en la presente memoria.

En una realización, dichos agentes farmacéuticos adicionales incluyen uno o más agentes quimioterapéuticos, agentes antiproliferativos, agentes antiinflamatorios, agentes inmunomoduladores o agentes inmunosupresores.

Los compuestos o composiciones proporcionados en la presente memoria, o sus derivados farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar simultáneamente con, antes de, o después de la administración de uno o más de los agentes anteriores. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto proporcionado en la presente memoria y uno o más de los agentes anteriores.

En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria compuestos de la invención para usar en métodos de tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad o trastorno que se modula o le afecta de otra forma las quinasas CSF1R, FLT3, KIT y/o PDGFRβ, tales como quinasas CSF1R, FLT3, KIT y/o PDGFRβ de tipo natural y/o mutantes, o uno o más síntomas o causas de los mismos.

En la práctica de los métodos, se administran cantidades eficaces de los compuestos o composiciones que contienen concentraciones de los compuestos terapéuticamente eficaces, que se formulan por suministro sistémico, incluyendo el suministro parenteral, oral o intravenoso, o por aplicación local o tópica, a un individuo que presenta los síntomas de la enfermedad o trastorno que se va a tratar. Las cantidades son eficaces para mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad o trastorno.

Se proporciona además un envase o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos con uno o más

de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas. Opcionalmente asociado con dicho o dichos recipientes puede haber una información en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de los productos farmacéuticos o biológicos, cuya información refleja la aprobación por la agencia de la fabricación, uso o venta para la administración humana. El envase o kit puede estar etiquetado con información relativa al modo de administración, secuencia de administración de fármacos (p. ej., por separado, secuencial o simultáneamente), o similares.

Estos y otros aspectos de la materia objeto descrita en la presente memoria se harán evidentes tras la referencia a la siguiente descripción detallada.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa la inhibición in vivo de la proliferación de células tumorales M-NFS-60 dependiente de CSF-1, en la cavidad peritoneal de ratones atímicos nu/nu por la administración de uno de los compuestos descritos en la presente memoria que tiene la fórmula I (Compuesto A).

La figura 2 representa la inhibición in vivo de la proliferación de células tumorales M-NFS-60 dependiente de CSF-1, en la cavidad peritoneal de ratones atímicos nu/nu por la administración de uno de los compuestos descritos en la presente memoria que tiene la fórmula I (Compuesto B).

La figura 3 representa la inhibición in vivo de la hipercalcemia inducida por PTHrP por la administración del compuesto A que tiene la fórmula I, en ratones BDF1 estimulados dos veces al día durante 7 días con PTHrP recombinante 0,5 mg/kg, medido por los niveles de TRAPC5B en el suero, un marcador de resorción ósea.

La figura 4 representa la inhibición in vivo de la hipercalcemia inducida por PTHrP por la administración del compuesto B que tiene la fórmula I, en ratones BDF1 estimulados dos veces al día durante 7 días con PTHrP recombinante 0,5 mg/kg, medido por los niveles de TRAPC5B en el suero, un marcador de resorción ósea.

La figura 5 representa la inhibición in vivo de la inducción de MCP-1 en ratones Balb/c tratados con el compuesto A que tiene la fórmula I, antes de la estimulación con M-CSF.

La figura 6 representa la inhibición in vivo de la inducción de MCP-1 en ratones Balb/c tratados con el compuesto B que tiene la fórmula I, antes de la estimulación con M-CSF.

Descripción detallada

Se proporcionan en la presente memoria compuestos de fórmula VIIb que tienen actividad como moduladores de las CSF1R, FLT3, KIT y/o PDGFRβ quinasas. Se proporcionan además los compuestos de la invención para usar en métodos de tratamiento, prevención o mejora de enfermedades que son moduladas por las quinasas CSF1R, FLT3, KIT y/o PDGFRβ, y composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas útiles para dichos métodos. Esto se describe con detalle en la siguiente sección.

A. Definiciones

Salvo que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende normalmente el experto en la técnica. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término de la presente memoria, prevalecen los de esta sección salvo que se exponga otra cosa.

“Alquilo” se refiere a un grupo de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de 1 a 10, de 1 a 8m de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, p. ej., p. ej., metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), y similares.

"Alquenilo" se refiere a un grupo de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo o un doble enlace, p. ej., etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares.

"Alquinilo" se refiere a un grupo de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo o un triple enlace, p. ej., etinilo, prop-1-inilo, but-1-inilo, pent-1-inilo, pent-3-inilo y similares.

"Alquileno" y "cadena de alquileno" se refiere a un radical divalente insaturado de cadena lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, p. ej., metileno, etileno, propileno, *n*-butileno y similares. La cadena de alquileno puede estar unida al resto de la molécula por cualesquiera dos carbonos en la cadena.

"Alquenileno" o "cadena de alquenileno" se refiere a un radical divalente insaturado de cadena lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, en donde la insaturación está presente solo como dobles enlaces y en donde el doble enlace puede existir entre cualesquiera dos átomos de carbono en la cadena, p. ej., etenileno, prop-1-enileno, but-2-enileno y similares. La cadena de alquenileno puede estar unida al resto de la molécula por cualesquiera dos carbonos en la cadena.

"Alquinileno" o "cadena de alquinileno" se refiere a un radical divalente insaturado de cadena lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, en donde la insaturación está presente solo como triples enlaces y en donde el triple enlace puede existir entre cualesquiera dos átomos de carbono en la cadena, *p. ej.*, etinileno, prop-1-inileno, but-2-inileno, pent-1-inileno, pent-3-inileno y similares. La cadena de alquinileno puede estar unida al resto de la molécula por cualesquiera dos carbonos en la cadena.

“Alcoxi” se refiere al grupo que tiene la fórmula -OR en donde R es alquilo o halogenoalquilo. Un “alcoxi opcionalmente sustituido” se refiere al grupo que tiene la fórmula OR en donde R es un alquilo opcionalmente sustituido como se define en la presente memoria.

“Amino” se refiere a un radical que tiene la fórmula -NR’R” en donde R’ y R” son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo. Un “amino opcionalmente sustituido” se refiere a un radical que tiene la fórmula -NR’R” en donde tanto R’ como R” son alquilo opcionalmente sustituido como se define en la presente memoria.

“Arilo” se refiere a un grupo de sistema de anillo carbocíclico, incluyendo sistemas de anillos C_6-C_{18} monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, tetracíclicos, en donde al menos uno de los anillos es aromático. El arilo puede ser totalmente aromático, ejemplos de los cuales son fenilo, naftilo, antracenilo, acenaftilenilo, azulenilo, fluorenilo, indenilo y pirenilo. El arilo también puede contener un anillo aromático en combinación con un anillo no aromático, ejemplos de los cuales son acenafeno, indeno y fluoreno.

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonato monocíclico o bicíclico monovalente estable, que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, que está saturado, p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalinilo, norbornano, norborneno, adamantilo, biciclo[2.2.2]octano y similares.

"Cicloalquenilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado monocíclico o bicíclico estable que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, que está parcialmente insaturado. Los ejemplos de cicloalquenilo incluyen ciclopropeno, ciclobutileno, ciclopenteno y ciclohexeno.

"Halogeno-“, "halógeno" o "haluro" se refieren a F, Cl, Br o I.

“Halogenoalquilo” se refiere a un grupo alquilo, en algunas realizaciones, grupo alquilo C_{1-6} en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por halógeno. Dichos grupos incluyen, pero no se limitan a clorometilo, trifluorometilo, 1-cloro-2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-fluoropropilo, 2-fluoropropan-2-ilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,3-difluoro-2-metilpropilo, 2,2-difluorociclopropilo, (trifluorometil)ciclopropilo, 4,4-difluorociclohexil y 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo.

"Heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático de 3 a 15 miembros estable, que consiste en átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En una realización, el radical de sistema de anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, o anillo monocíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados o con puente; y los átomos de nitrógeno o azufre en el sistema de anillo heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterocíclico puede estar parcial o totalmente saturado. El sistema de anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de un compuesto estable. Los radicales heterocíclicos de ejemplo incluyen, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, pirrolidinilo, oxetanilo, azetidinilo, quinuclidinilo, octahidroquinolizinilo, decahidroquinolizinilo, azabiciclo[3.2.1]octanilo, azabiciclo[2.2.2]octanilo, isoindolinilo, indolinilo y otros.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo heterociclilo como se ha definido antes que es aromático. El grupo heteroarilo incluye, pero no se limita a grupos monociclilo, biciclilo y triciclilo, y puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de un compuesto estable. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: furanilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, piridazinilo, tiazolilo, tienilo, bencimidazolilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo y otros.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un grupo de fórmula -R_aR_e en donde R_a es un grupo alquilo como se ha definido antes y R_e es un grupo heterociclilo como se define en la presente memoria, donde el grupo alquilo R_a puede estar unido al átomo de carbono o al heteroátomo del grupo heterociclilo R_e. El grupo alquilo y el grupo heterociclilo pude estar opcionalmente sustituido como se define en la presente memoria.

"CI_{50}" se refiere a una cantidad, concentración o dosis de un compuesto de ensayo particular que logra una inhibición de 50% de una respuesta máxima, tal como crecimiento celular o proliferación medida por cualquiera de los ensayos in vitro o basado en células descritos en la presente memoria.

"Oxo" se refiere al grupo =O unido a un átomo de carbono.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sales de amina, tales como, pero no limitado a *N,N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, amoniaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilendiamina, *N*-metilglucamina, procaína, *N*-bencilfenetilamina, 1-*para*-clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetil-bencimidazol, dietilamina y otras alquilaminas, piperazina y tris(hidroximetil)aminometano; sales de metales alcalinos, tales como, pero no limitado a litio, potasio y sodio; sales de metales alcalinotérreos, tales como, pero no limitado a bario, calcio y magnesio; sales de metales de transición, tales como, pero no limitado a cinc; y otras sales de metales, tales como, pero no limitado a hidrogenofosfato sódico y fosfato disódico; e incluyendo también, pero no limitado a sales de ácidos minerales, tales como, pero no limitado a hidrocloruros y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como, pero no limitados a acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos, fumaratos y sulfonatos orgánicos.

Como se usa en la presente memoria, y salvo que se indique de otra forma, el término "hidrato" significa un compuesto proporcionado en la presente memoria o una sal del mismo, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Como se usa en la presente memoria, y salvo que se indique de otra forma, el término "solvato" significa un solvato formado de la asociación de una o más moléculas de disolvente con un compuesto proporcionado en la presente memoria. El término "solvato" incluye hidratos (p. ej., monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares).

Como se usa en la presente memoria, "sustancialmente puro" significa suficientemente homogéneo para aparecer exento de impurezas fácilmente detectables determinado por métodos de análisis convencionales, tales como la cromatografía en capa fina (TLC), electroforesis en gel, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y espectrometría de masas (MS), usados por los expertos en la materia para evaluar dicha pureza, o suficientemente puro de modo que la purificación adicional no alteraría de forma detectable las propiedades físicas y químicas, tales como las actividades enzimáticas y biológicas de la sustancia. Los métodos para la purificación de los compuestos para producir compuestos sustancialmente químicamente puros son conocidos por los expertos en la técnica. Sin embargo, un compuesto químicamente sustancialmente puro puede ser, una mezcla de estereoisómeros. En dichos casos, la purificación adicional puede aumentar la actividad específica del compuesto.

Salvo que se exponga específicamente de otra forma en la memoria descriptiva, se entiende que la sustitución puede ocurrir en cualquier átomo del grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

Salvo que se exponga específicamente otra cosa, cuando un compuesto puede adoptar formas alternativas tautómeras, regioisómeras y/o estereoisómeras, se pretende que todos los isómeros alternativos estén abarcados dentro del alcance de la materia objeto reivindicada. Por ejemplo, cuando se describe que un compuesto tiene una o más formas tautómeras, se pretende que estén abarcados en la presente memoria ambos tautómeros.

Por lo tanto, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser enantioméricamente puros, o ser mezclas de estereoisómeros o diastereoisómeros.

Debe entenderse que los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden contener centros quirales. Dichos centros quirales pueden ser de configuración (R) o (S), o pueden ser una mezcla de los mismos. Debe entenderse que los centros quirales de los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden sufrir epimerización in vivo. Como tal, un experto en la técnica reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, para compuestos que sufren epimerización in vivo, a la administración del compuesto en su forma (S).

Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R) y (S) o (D) y (L) se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales, tales como cromatografía en una fase estacionaria quiral.

Como se usa en la presente memoria, "composición isotópica" se refiere a la cantidad de cada isótopo presente para un átomo dado, y "composición isotópica natural" se refiere a la composición isotópica o abundancia que ocurre de forma natural para un átomo dado. Los átomos que contienen su composición isotópica natural también se pueden denominar en la presente memoria átomos "no enriquecidos". Salvo que se especifique de otra forma, los átomos de los compuestos citados en la presente memoria se entiende que representan cualquier isótopo estable de ese átomo. Por ejemplo, salvo que se indique otra cosa, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica natural.

Como se usa en la presente memoria, "isotópicamente enriquecido" se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. "Isotópicamente enriquecido" se puede referir también a un compuesto que contiene al menos un átomo que tiene una composición isotópica distinta

de la composición isotópica natural de ese átomo.

Como se usa en la presente memoria, “enriquecimiento isotópico” se refiere al porcentaje de incorporación de una cantidad de un isótopo específico en un átomo dado en una molécula en el lugar de la abundancia isotópica natural del átomo. Por ejemplo, enriquecimiento en deuterio de 1% en una posición dada, significa que 1% de las moléculas en una muestra dada contienen deuterio en la posición especificada. Puesto que la distribución natural del deuterio es aproximadamente 0,0156%, el enriquecimiento en deuterio en cualquier posición en un compuesto sintetizado usando materiales de partida no enriquecidos es aproximadamente 0,0156%. El enriquecimiento isotópico de los compuestos proporcionados en la presente memoria se puede determinar usando métodos analíticos convencionales conocidos para un experto en la materia, incluyendo espectrometría de masas y espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

Cuando el número de cualquier sustituyente dado no se especifica (p. ej., halogenoalquilo), puede haber presentes uno o más sustituyentes. Por ejemplo, “halogenoalquilo” puede incluir uno o más halógenos iguales o diferentes.

En la descripción de la presente memoria, si hay alguna discrepancia entre un nombre químico y estructura química, controla la estructura.

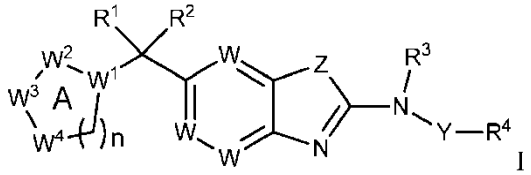
“Agentes antineoplásicos” se refiere a antimetabolitos (p. ej., 5-fluoro-uracilo, metotrexato, fludarabina), agentes antimicrotúbulos (p. ej., alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina; taxanos tales como paclitaxel, docetaxel), agentes alquilantes (p. ej., ciclofosfamida, melfalán, carmustina, nitrosoureas tales como biscloroetilnitrosourea e hidroxiurea), agentes de platino (p. ej. cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, JM-216 o satraplatino, CI-973), antraciclinas (p. ej., doxrubicina, daunorubicina), antibióticos antitumorales (p. ej., mitomicina, idarubicina, adriamicina, daunomicina), inhibidores de topoisomerasa (p. ej., etopósido, camptotecinas), agentes antiangiogenesis (p. ej. Sutent® y Bevacizumab) o cualesquiera otros agentes citotóxicos, (fosfato de estramustina, prednimustina), hormonas o agonistas, antagonistas, agonistas parciales o antagonistas parciales de hormonas, inhibidores de quinasa y tratamiento de radiación.

“Agentes antiinflamatorios” se refieren a inhibidores de metaloproteasa de la matriz, inhibidores de citoquinas proinflamatorias (p. ej., moléculas anti-TNF, receptores de TNF solubles, e IL1), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como inhibidores de la prostaglandina sintasa (p. ej., salicilato de colina y magnesio, ácido salicilsalicílico, inhibidores de COX-1 o COX-2), o agonistas de receptores glucocorticoides tales como corticosteroides, metilprednisona, prednisona o cortisona.

Como se usa en la presente memoria, las abreviaturas para cualesquiera grupos protectores, aminoácidos y otros compuestos están, salvo que se indique de otra forma, de acuerdo con su uso común, abreviaturas reconocidas o la Comisión de nomenclatura bioquímica IUPAC-IUB (véase, *Biochem*. 1972, 11:942-944).

B. Compuestos

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula I:



I

o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxilo y alcoxi, o R^1 y R^2 juntos forman =O;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^xS(O)_tR^w$, $=NOR^d$, o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^3, o de 1 a 3 grupos Q^3; cada Q^3 se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S o NR^7;

R^7 es hidrógeno, deuterio o alquilo;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, deuterio, halógeno o alquilo;

el anillo A es un arilo, heteroarilo o heterociclilo monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^1 es N o C;

W^2 es N, NR^{9a} o CR^{9b};

W^3 es N, NR^{10a} o CR^{10b};

W^4 es N, NR^{11a} o CR^{11b};

R^{9a}, R^{9b}, R^{10a}, R^{10b}, R^{11a} y R^{11b} se seleccionan como sigue:

i) R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, y R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, oxo, hidroxilo, halógeno o alquilo; o

ii) R^{9a} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10a}, R^{10b} y R^{11a}, R^{10a} y R^{11b} o R^{10b} y R^{11b} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; y el resto de R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo; y el resto de R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno o alquilo; o

iii) R^{9a} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10a}, R^{10b} y R^{11a}, R^{10a} y R^{11b} o R^{10b} y R^{11b} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente condensado con un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; y el resto de R^{9a} y R^{9b} o el resto de R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo;

cada Q^2 es independientemente halógeno, deuterio, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, halogenoalquenilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; o de 1 a 3 grupos Q^4, cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

R^d es hidrógeno o alquilo;

cada R^u es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

R^w es alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

R^y y R^z se selecciona cada uno independientemente de los siguientes (i) o (ii):

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o

(ii) R^y y R^z, junto con el átomo de nitrógeno al que está unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o 1, 2 o 3 grupos Q^7; cada Q^7 se selecciona independientemente

de halógeno, deuterio, oxo, tioxo, hidroxi, alcoxi, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-4,

en donde los compuestos se seleccionan de modo que: i) cuando W es CH; W^1 es C; Z es S; R^1 es hidrógeno, o hidroxilo y R^2 es hidrógeno, o R^1 y R^2 juntos forman =O; el anillo A no es piridina; ii) cuando W es CH; W^1 es N; Z es S; R^1 y R^2 son hidrógeno, entonces el anillo A no es pirrolidina; iii) cuando W es CH, Z es NH, R^1 y R^2 juntos forman =O, q es 0, y R^4 es piridinilo, el anillo A no es fenilo, iv) cuando W es CH, Z es NH, R^1 y R^2 juntos forman =O, q es 0, y R^4 es fenilo, entonces el anillo A no es pirrolidina, y v) cuando Z es N, uno de R^1 y R^2 es metilo y el otro de R^1 y R^2 es H, q es 0, y R^3 es piridina, y W^1 es N, ring el anillo A no puede ser piperidina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o isoindolina.

También se describen en la presente memoria compuestos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo y alcoxi, o R^1 y R^2 juntos forman =O;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^xS(O)_tR^w$, $=NOR^d$, o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^3, o de 1 a 3 grupos Q^3; cada Q^3 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

Y es $-(CR^5R^6)_q$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S o NR^7;

R^7 es hidrógeno o alquilo;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno o alquilo;

el anillo A es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^1 es N o C;

W^2 es N, NR^{9a} o CR^{9b};

W^3 es N, NR^{10a} o CR^{10b};

W^4 es N, NR^{11a} o CR^{11b};

R^{9a}, R^{9b}, R^{10a}, R^{10b}, R^{11a} y R^{11b} se seleccionan como sigue:

i) R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, y R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, oxo, hidroxilo, halógeno o alquilo; o

ii) R^{9a} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10a}, R^{10b} y R^{11a}, R^{10a} y R^{11b} o R^{10b} y R^{11b} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o

1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; y el resto de R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; y el resto de R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo;

cada Q^2 es independientemente halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uNR^xC(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; o de 1 a 3 grupos Q^4, cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

R^d es hidrógeno o alquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

R^y y R^z se selecciona cada uno independientemente de los siguientes (i) o (ii):

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o

(ii) R^y y R^z, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o 1, 2 o 3 grupos Q^7; cada Q^7 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, oxo, tioxo, hidroxi, alcoxi, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-4,

en donde los compuestos se seleccionan de modo que cuando W es CH; W^1 es C; Z es S; R^1 es hidrógeno, o hidroxilo y R^2 es hidrógeno, o R^1 y R^2 juntos forman =O; el anillo A no es piridina.

También se describen en la presente memoria compuestos de fórmula I en donde el anillo A es heteroarilo, n es 1 y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. También se describen en la presente memoria compuestos de fórmula I en donde el anillo A es heteroarilo, W^1 es N, n es 1 o 2 y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. También se describen en la presente memoria compuestos de fórmula I en donde el anillo A es heteroarilo, W^1 es C o N, n es 1 o 2 y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

También se describen en la presente memoria compuestos de fórmula I en donde el anillo A es heteroarilo bicíclico o tricíclico, y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

También se describen en la presente memoria compuestos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo y alcoxi;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S o NR^7;

R^7 es hidrógeno o alquilo;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halogenoalquilo o alquilo;

el anillo A es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^1 es N o C;

W^2 es N, NR^{9a} o CR^{9b};

W^3 es N, NR^{10a} o CR^{10b};

W^4 es N, NR^{11a} o CR^{11b};

R^{9a}, R^{9b}, R^{10a}, R^{10b}, R^{11a} y R^{11b} se seleccionan como sigue:

i) R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, y R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, oxo, hidroxilo, halógeno o alquilo; o

ii) R^{9a} y R^{10b}, R^{9a} y R^{10a}, R^{9b} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10a}, R^{10a} y R^{11a}, R^{10b} y R^{11a}, R^{10a} y R^{11b} o R^{10b} y R^{11b} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; y el resto de R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; y el resto de R^{9b} R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo;

cada Q^2 es independientemente halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; o de 1 a 3 grupos Q^4, cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-4,

en donde los compuestos se seleccionan de modo que cuando W es CH; W^1 es C; Z es S; R^1 es hidrógeno, o hidroxilo y R^2 es hidrógeno, o R^1 y R^2 juntos forman =O; el anillo A no es piridina.

Los compuestos de fórmula I se seleccionan de modo que cuando W es CH; W^1 es C; Z es NH; R^1 y R^2 juntos forman =O; y q es 0, el anillo A no es fenilo. Los compuestos de fórmula I se seleccionan de modo que cuando i) W es CH; W^1 es C; Z es S; R^1 es hidrógeno o hidroxilo y R^2 es hidrógeno, o R^1 y R^2 juntos forman =O; el anillo A no es piridina y ii) cuando W es CH; W^1 es C; Z es NH; R^1 y R^2 juntos forman =O; y q es 0, el anillo A no es fenilo.

Los compuestos descritos en la presente memoria se seleccionan de modo que cuando W es CH; W^1 es C; Z es S; R^1 es hidrógeno o hidroxilo y R^2 es hidrógeno, o R^1 y R^2 juntos forman =O; entonces el anillo A no es un anillo de heteroarilo de 6 miembros.

Los compuestos descritos en la presente memoria se seleccionan de modo que cuando W es CH; W^1 es C; Z es S; R^1 es hidrógeno o hidroxilo y R^2 es hidrógeno, o R^1 y R^2 juntos forman =O; entonces el anillo A es un anillo bicíclico condensado.

Los compuestos descritos en la presente memoria se seleccionan de modo que cuando W es CH; W^1 es N; Z es S; R^1 y R^2 are hidrógeno, entonces el anillo A no es pirrolidina.

Los compuestos descritos en la presente memoria se seleccionan de modo que cuando W es CH; W^1 es N; Z es S; R^1 y R^2 son hidrógeno, entonces el anillo A no es heterociclilo de 5 miembros.

Los compuestos descritos en la presente memoria se seleccionan de modo que cuando W es CH, Z es NH, R^1 y R^2 juntos forman =O, q es 0, y R^4 es piridinilo, el anillo A no es fenilo.

Los compuestos descritos en la presente memoria se seleccionan de modo que cuando W es CH, Z es NH, R^1 y R^2 juntos forman =O, q es 0, y R^4 es heteroarilo que contiene nitrógeno, el anillo A no es fenilo.

Los compuestos descritos en la presente memoria se seleccionan de modo que cuando W es CH, Z es NH, R^1 y R^2 juntos forman =O, q es 0, y R^4 es heteroarilo monocíclico, el anillo A no es fenilo.

Los compuestos descritos en la presente memoria se seleccionan de modo que cuando W es CH, Z es NH, R^1 y R^2 juntos forman =O, q es 0, y R^4 es fenilo, entonces el anillo A no es pirrolidina.

Los compuestos descritos en la presente memoria se seleccionan de modo que cuando W es CH, Z es NH, R^1 y R^2 juntos forman =O, q es 0, y R^4 es fenilo, entonces el anillo A no es heterociclilo que contiene nitrógeno.

Los compuestos descritos en la presente memoria se seleccionan de modo que cuando Z es N, uno de R^1 y R^2 es metilo y el otro de R^1 y R^2 es H, q es 0, y R^3 es piridina, y W^1 es N, el anillo A no puede ser piperidina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o isoindolina.

Los compuestos descritos en la presente memoria se seleccionan de modo que cuando Z es N, uno de R^1 y R^2 es metilo y el otro de R^1 y R^2 es H, q es 0, y R^3 es piridina, y W^1 es N, el anillo A no puede ser heterociclilo que contiene nitrógeno. Los compuestos descritos en la presente memoria se seleccionan de modo que cuando Z es N, uno de R^1 y R^2 es metilo y el otro de R^1 y R^2 es H, q es 0, y R^3 es piridina, y W^1 es N, el anillo A no puede ser heterociclilo.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula I, en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y halógeno. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno. Por ejemplo, R^1 es hidrógeno y R es halógeno. Por ejemplo, R^1 y R^2 son cada uno halógeno. Por ejemplo, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor. Por ejemplo, R^1 es alcoxi y R^2 es hidrógeno. Por ejemplo, R^1 es hidroxi y R^2 es hidrógeno.

Por ejemplo, R^3 es hidrógeno o alquilo. Por ejemplo, R^3 es hidrógeno o metilo. Por ejemplo, R^3 es hidrógeno.

Por ejemplo, R^4 es cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1; cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$, cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo; y cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo. Por ejemplo, R^4 es cicloalquilo o heterociclilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más Q^1.

Por ejemplo, R^4 es ciclohexilo, tetrahidrofurilo, piridinilo, fenilo, morfolinilo, ciclopentilo, piperidinilo, tetrahidro-2*H*-piranilo o 2,3-dihidro-1*H*-indenilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1; cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$, cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo; y cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo.

Por ejemplo, R^4 es cicloalquilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1; cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$, cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo; y cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo.

Por ejemplo, R^4 es ciclohexilo, opcionalmente sustituido con hidroxilo.

Por ejemplo, Y es enlace directo o $-(CR^5R^6)_q-$; R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo. Por ejemplo, Y es enlace directo o $-(CR^5R^6)_q-$; R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo. Por ejemplo, Y es enlace directo, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ o $-CH(CH_2OH)-$.

Por ejemplo, Z es O, S o NH. Por ejemplo, Z es O o S.

Por ejemplo, cada W es independientemente CR^8 o N; y R^8 es hidrógeno, halógeno o alquilo. Por ejemplo, cada W es CR^8; y R es hidrógeno o alquilo. Por ejemplo, cada W es CH.

Por ejemplo, el anillo A es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de Q^2; donde Q^2 es heteroarilo, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, o $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, donde cuando Q^2 es el heteroarilo, está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; y

J es O, NR^x o S.

Por ejemplo, el anillo A es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de Q^2; donde Q^2 es heteroarilo, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, o $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, donde cuando Q^2 es heteroarilo, está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo;

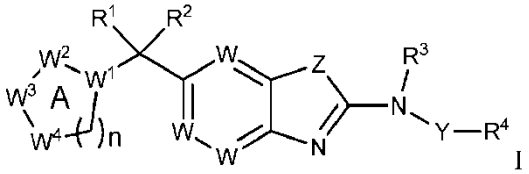
cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; y

J es O, NR^x o S.

También se describen en la presente memoria compuestos de fórmula I:



I

o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo y alcoxi, o R^1 y R^2 juntos forman =O;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$, $=NOR^d$, o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^3, o de 1 a 3 grupos Q^3; cada Q^3 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S o NR^7;

R^7 es hidrógeno o alquilo;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

el anillo A es un heteroarilo o heterociclilo bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^1 es N o C;

W^2 es N, NR^{9a} o CR^{9b};

W^3 es N, NR^{10a} o CR^{10b};

W^4 es N, NR^{11a} o CR^{11b};

R^{9a}, R^{9b}, R^{10a}, R^{10b}, R^{11a} y R^{11b} se seleccionan como sigue:

i) R^{9a} y R^{10}b, R^{9a} y R^{10a}, R^{9b} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10a}, R^{10a} y R^{11a}, R^{10b} y R^{11a}, R^{10a} y R^{11b} o R^{10b} y R^{11b} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; y el resto de R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; y el resto de R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo; o

ii) R^{9a} y R^{10b}, R^{9a} y R^{10a}, R^{9b} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10a}, R^{10a} y R^{11a}, R^{10b} y R^{11a}, R^{10a} y R^{11b} o R^{10b} y R^{11b} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente condensado con un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; y el resto de R^{9a} y R^{9b} o el resto de R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

cada Q^2 es independientemente halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, halogenoalquenilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^u(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; en una realización, de 1 a 3 grupos Q^4, cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

R^d es hidrógeno o alquilo;

cada R^u es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

R^w es alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

R^y y R^z se selecciona cada uno independientemente de los siguientes (i) o (ii):

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo; o

(ii) R^y y R^z, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o 1, 2 o 3 grupos Q^7; cada Q^7 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, oxo, tioxo, hidroxi, alcoxi, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-4,

en donde el compuesto se selecciona de modo que cuando Z es N, uno de R^1 y R^2 es metilo y el otro de R^1 y R^2 es H, q es 0, y R^3 es piridina, y W^1 es N, el anillo A no puede ser 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o isoindolina.

Por ejemplo, W^1 es N. Por ejemplo, W^1 es C.

Por ejemplo, W^2 es N o CR^{9b}, donde R^{9b} es hidrógeno oxo, hidroxilo o alquilo. Por ejemplo, W^3 es N o CR^{10b}, donde R^{10b} es hidrógeno o alquilo. Por ejemplo, W^4 es N o CR^{11b}, donde R^{11b} es hidrógeno o alquilo. Por ejemplo, W^2 es CR^{9b}; W^3 es CR^{10b}; W^4 es N o CR^{11b}; donde R^{9b} y R^{10b} junto con los átomos de carbono a los que están de sustituyentes forman un anillo de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; R^{11b} es hidrógeno o alquilo;

cada Q^2 es independientemente halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S; y

cada t es independientemente un número entero de 0-2.

Por ejemplo, W^2 es CR^{9b}; W^3 es CR^{10b}; W^4 es N; donde R^{9b} y R^{10b} junto con los átomos de carbono en los que están de sustituyentes forman un anillo de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de Q^2, donde Q es como se define en otra parte en la presente memoria. Por ejemplo, cada Q^2 es independientemente halógeno, ciano, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, $-R^uOR^x$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$,$-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S; y

cada t es independientemente un número entero de 0-2.

Por ejemplo, n es 1 o 2. Por ejemplo, n es 1. Por ejemplo, n es 2.

Por ejemplo, q es un número entero de 0-4. Por ejemplo, q es 0-3. Por ejemplo, q es 0-2. Por ejemplo, q es 0, 1 o 2. Por ejemplo, q es 0. Por ejemplo, q es 1. Por ejemplo, q es 2.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, alcoxi y halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es enlace directo o $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NR^7;

R^7 es hidrógeno o alquilo;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halogenoalquilo o alquilo;

el anillo A es arilo o heteroarilo;

W^1 es N o C;

W^2 es N, NR^{9a} o CR^{9b};

W^3 es N, NR^{10a} o CR^{10b};

W^4 es N, NR^{11a} o CR^{11b};

R^{9a}, R^{9b}, R^{10a}, R^{10b}, R^{11a} y R^{11b} se seleccionan como sigue:

i) R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; y R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, oxo, hidroxilo, halógeno o alquilo; o

ii) R^{9a} y R^{10b}, R^{9a} y R^{10a}, R^{9b} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10a}, R^{10a} y R^{11a}, R^{10b} y R^{11a}, R^{10a} y R^{11b} o R^{10b} y R^{11b} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; el resto de R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; el resto de R^{9b} R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo;

cada Q^2 es independientemente halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

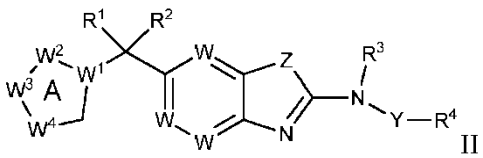
J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1; y

q es un número entero de 0-2.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula II



II

o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, alcoxi y halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$,$-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^u)S(O)_tR^w$, $=NOR^d$, o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^3, o de 1 a 3 grupos Q^3; cada Q^3 se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

Y es $-(CR^5R^6)_q$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NR^7;

R^7 es hidrógeno o alquilo;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halogenoalquilo o alquilo;

el anillo A es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^1 es N o C;

W^2 es N, NR^{9a} o CR^{9b};

W^3 es N, NR^{10a} o CR^{10b};

W^4 es N, NR^{11a} o CR^{11b};

R^{9a} R^{9b}, R^{10a}, R^{10b}, R^{11a} y R^{11b} se seleccionan como sigue:

i) R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, y R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno o Q^2; o

ii) R^{9a} y R^{10b}, R^{9a} y R^{10a}, R^{9b} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10a}, R^{10a} y R^{11a}, R^{10b} y R^{11a}, R^{10a} y R^{11b} o R^{10b} y R^{11b} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; el resto de R^{9a} o R^{11a} es hidrógeno o alquilo; y el resto de R^{9b} o R^{11b} es independientemente hidrógeno o Q^2;

cada Q^2 es independientemente halógeno, deuterio, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^x$,$-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$,$-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$,$-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^d es independientemente hidrógeno o alquilo;

cada R^u es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

R^w es alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

R^y y R^z se selecciona cada uno independientemente de los siguientes (i) o (ii):

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o

(ii) R^y y R^z, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o 1, 2 o 3 grupos Q^7; cada Q^7 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, oxo, tioxo, hidroxi, alcoxi, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

J es O, NR^x o S;

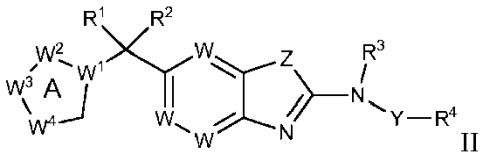
cada t es independientemente un número entero de 0-2; y

q es un número entero de 0-2;

en donde los compuestos se seleccionan de modo que cuando i) W es CH; W^1 es C; Z es S; R^1 es hidrógeno, o hidroxilo y R^2 es hidrógeno, o R^1 y R^2 juntos forman =O; el anillo A no es piridina y ii) cuando W es CH; W^1 es C; Z es NH; R^1 y R^2 juntos forman =O; y q es 0, el anillo A no es fenilo.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula II en donde cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$; cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo; cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo; y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula II en donde el anillo A es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2; n es 1 y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula II



II

o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, alcoxi y halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NR^7;

R^7 es hidrógeno o alquilo;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

el anillo A es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^1 es N o C;

W^2 es N, NR^{9a} o CR^{9b};

W^3 es N, NR^{10a} o CR^{10b};

W^4 es N, NR^{11a} o CR^{11b};

R^{9a}, R^{9b}, R^{10a}, R^{10b}, R^{11a} y R^{11b} se seleccionan como sigue:

i) R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, y R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, oxo, hidroxilo, halógeno o alquilo; o

ii) R^{9a} y R^{10b}, R^{9a} y R^{10a}, R^{9b} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10a}, R^{10a} y R^{11a}, R^{10b} y R^{11a}, R^{10a} y R^{11b} o R^{10b} y R^{11b} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; el resto de R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; el resto de R^{9b} R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo;

cada Q^2 es independientemente halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2; y

q es un número entero de 0-2.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula II en donde el anillo A es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2 y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

Por ejemplo, el compuesto de fórmula II se selecciona de modo que: i) cuando W es CH; W^1 es N; Z es S; R^1 y R^2 son hidrógeno, entonces el anillo A no es pirrolidina; ii) cuando W es CH, Z es NH, R^1 y R^2 juntos forman =O, q es 0, y R^4 es fenilo, entonces el anillo A no es pirrolidina, y iii) cuando Z es N, uno de R^1 y R^2 es metilo y el otro de R^1 y R^2 es H, q es 0, y R^3 es piridina, y W^1 es N, el anillo A no puede ser isoindolina.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula II, en donde el anillo A es heteroarilo bicíclico o tricíclico, y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula II o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, alcoxi y halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NR^7;

R^7 es hidrógeno o alquilo;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

el anillo A es heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^1 es N o C;

W^2 es N, NR^{9a} o CR^{9b};

W^3 es N, NR^{10a} o CR^{10b};

W^4 es N, NR^{11a} o CR^{11b};

R^{9a}, R^{9b}, R^{10a}, R^{10b}, R^{11a} y R^{11b} se seleccionan como sigue:

i) R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, y R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, oxo, hidroxilo, halógeno o alquilo; o

ii) R^{9a} y R^{10b}, R^{9a} y R^{10a}, R^{9b} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10a}, R^{10a} y R^{11a}, R^{10b} y R^{11a}, R^{10a} y R^{11b} o R^{10b} y R^{11b} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; el resto de R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; el resto de R^{9b} R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo; o

iii) R^{9a} y R^{10b}, R^{9a} y R^{10a}, R^{9b} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10a}, R^{10a} y R^{11a}, R^{10b} y R^{11a}, R^{10a} y R^{11b} o R^{10b} y R^{11b} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente condensado con un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; y el resto de R^{9a} y R^{9b} o el resto de R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

cada Q^2 es independientemente halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

R^w es alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

R^y y R^z se selecciona cada uno independientemente de los siguientes (i) o (ii):

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o

(ii) R^y y R^z, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o 1, 2 o 3 grupos Q^7; cada Q^7 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, oxo, tioxo, hidroxi, alcoxi, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2; y

q es un número entero de 0-2;

en donde los compuestos se seleccionan de modo que cuando W es CH; W^1 es N; Z es S; R^1 y R^2 son hidrógeno, entonces el anillo A no es pirrolidina. Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula II o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, alcoxi y halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NR^7;

R^7 es hidrógeno o alquilo;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

el anillo A es heteroarilo o heterociclilo bicíclico, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^1 es N o C;

W^2 es N, NR^{9a} o CR^{9b};

W^3 es CR^{10b};

W^4 es N;

R^{9a}, R^{9b} y R^{10b} se seleccionan como sigue:

R^{9a} y R^{10b} o R^{9b} y R^{10b}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; el resto de R^{9a} y R^{10b} es hidrógeno o alquilo;

cada Q^2 es independientemente halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

R^w es alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

R^y y R^z se selecciona cada uno independientemente de los siguientes (i) o (ii):

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo; o

(ii) R^y y R^z, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o 1, 2 o 3 grupos Q^7; cada Q^7 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, oxo, tioxo, hidroxi, alcoxi, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2; y

q es un número entero de 0-2.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula II en donde W^4 es N; W^2 es N, NR^{9a} o CR^{9b}; W^3 es CR^{10b}; y R^{9a} y R^{10b} o R^{9b} y R^{10b}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2 y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

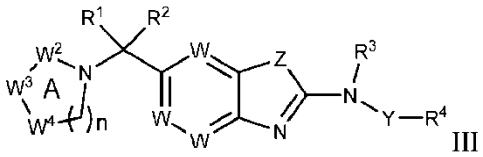
Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula II en donde R^4 es cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, - R^uOR^x o -$R^uC(O)R^x$; Y es -$(CR^5R^6)_q$-;

cada R^u es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^x es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; y

q es 0; y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula III



III

o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alcoxi e hidroxilo;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, -R^uOR^x, -$R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, -$R^uN(R^y)(R^z)$, -R^uSR^x, -$R^uC(J)R^x$, -$R^uC(J)OR^x$, -$R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, -$R^uS(O)_tR^w$, -$R^uN(R^x)C(J)R^x$, -$R^uN(R^x)C(J)OR^x$, -$R^uN(R^x)S(O)_tR^w$, =NOR^d, o -$C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^3, o de 1 a 3 grupos Q^3; cada Q^3 se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

Y es -$(CR^5R^6)_q$-;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

el anillo A es heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^2 es N o CR^{9b};

W^3 es N o CR^{10b};

W^4 es N o CR^{11b};

R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} se seleccionan como sigue:

i) R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno o Q^2; o

ii) R^{9b} y R^{10b} o R^{10b} y R^{11b} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; y el resto de R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son hidrógeno o Q^2;

cada Q^2 es independientemente halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

R^d es hidrógeno o alquilo;

cada R^u es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

R^w es alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

R^y y R^z se selecciona cada uno independientemente de los siguientes (i) o (ii):

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o

(ii) R^y y R^z, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o 1, 2 o 3 grupos Q^7; cada Q^7 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, oxo, tioxo, hidroxi, alcoxi, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

J es O, NR^x o S;

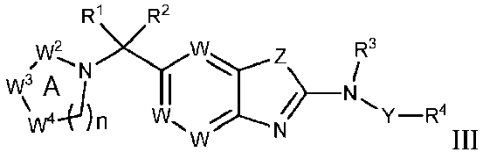
cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-4.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula III en donde cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$; cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo; cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo; y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula III



III

o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alcoxi e hidroxilo;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

el anillo A es heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^2 es N o CR^{9b};

W^3 es N o CR^{10b};

W^4 es N o CR^{11b};

R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} se seleccionan como sigue:

i) R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, oxo, hidroxilo, halógeno o alquilo; o

ii) R^{9b} y R^{10b} o R^{10b} y R^{11b} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; y el resto de R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son hidrógeno, halógeno o alquilo;

cada Q^2 es independientemente halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-4.

Por ejemplo, el compuesto de fórmula III se selecciona de modo que: i) cuando W es CH; Z es S; R^1 y R^2 son hidrógeno, entonces el anillo A no es pirrolidina; ii) cuando W es CH, Z es NH, R^1 y R^2 juntos forman =O, q es 0, y R^4 es fenilo, entonces el anillo A no es pirrolidina; y iii) cuando Z es NH, uno de R^1 y R^2 es metilo y el otro de R^1 y R^2 es H, q es 0, y R^3 es piridina, y W^1 es N, el anillo A no puede ser A piperidina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o isoindolina.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula III en donde el anillo A es heteroarilo y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula III, en donde el anillo A es heteroarilo bicíclico o tricíclico, y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula III o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

el anillo A es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^2 es N o CR^{9b};

W^3 es N o CR^{10b};

W^4 es N o CR^{11b};

R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} se seleccionan como sigue:

i) R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno o Q^2; o

ii) R^{9b} y R^{10b} o R^{10b} y R^{11b}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; y el resto de R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} es hidrógeno o Q^2;

cada Q^2 es independientemente halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-2.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula III o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

el anillo A es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^2 es N o CR^{9b};

W^3 es N o CR^{10b};

W^4 es N o CR^{11b};

R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} se seleccionan como sigue:

i) R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, oxo, hidroxilo, halógeno o alquilo; o

ii) R^{9b} y R^{10b} o R^{10b} y R^{11b}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; y el resto de R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son hidrógeno, halógeno o alquilo;

cada Q^2 es independientemente halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-2.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula III o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alcoxi e hidroxilo;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$, $=NOR^d$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están

opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^3, o de 1 a 3 grupos Q^3; cada Q^3 se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

el anillo A es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^2 es N o CR^{9b};

W^3 es N o CR^{10b};

W^4 es N o CR^{11b};

R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} se seleccionan como sigue:

i) R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, o Q^2; o

ii) R^{9b} y R^{10b} o R^{10b} y R^{11b} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; y el resto de R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} es hidrógeno o Q^2;

cada Q^2 es independientemente halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

R^d es hidrógeno o alquilo;

cada R^u es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

R^w es alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

R^y y R^z se selecciona cada uno independientemente de los siguientes (i) o (ii):

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o

(ii) R^y y R^z, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o 1, 2 o 3 grupos Q^7; cada Q^7 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, oxo, tioxo, hidroxi, alcoxi, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1; y

q es un número entero de 0-4.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula III o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alcoxi e hidroxilo;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

el anillo A es heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^2 es N o CR^{9b};

W^3 es N o CR^{10b};

W^4 es N o CR^{11b};

R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} se seleccionan como sigue:

i) R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, oxo, hidroxilo, halógeno o alquilo; o

ii) R^{9b} y R^{10b} o R^{10b} y R^{11b} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; y el resto de R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son hidrógeno, halógeno o alquilo;

cada Q^2 es independientemente halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-4;

en donde los compuestos se seleccionan de modo que cuando i) cuando W es CH; W^1 es C; Z es S; R^1 es hidrógeno o hidroxilo y R^2 es hidrógeno, o R^1 y R^2 juntos forman =O; el anillo A no es piridina y ii) W es CH; W^1 es N; Z es S; R^1 y R^2 son hidrógeno, entonces el anillo A no es pirrolidina.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula III o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$, $=NOR^d$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más Q^3 grupos, en una realización, de 1 a 3 grupos Q^3; cada Q^3 se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

el anillo A es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^2 es N o CR^{9b};

W^3 es N o CR^{10b};

W^4 es N o CR^{11b};

R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} se seleccionan como sigue:

i) R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, oxo, hidroxilo, halógeno o alquilo; o

ii) R^{9b} y R^{10b} o R^{10b} y R^{11b}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; y el resto de R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} es hidrógeno, halógeno o alquilo;

cada Q^2 es independientemente halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

R^d es hidrógeno o alquilo;

cada R^u es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

R^w es alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

R^y y R^z se selecciona cada uno independientemente de los siguientes (i) o (ii):

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o

(ii) R^y y R^z, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, 1, 2 o 3 grupos Q^7; cada Q^7 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, oxo, tioxo, hidroxi, alcoxi, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-2.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula III en donde n es 1 y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula III en donde cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$; cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo; cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo; n es 1 y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula III o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno o halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

el anillo A es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^2 es N o CR^{9b};

W^3 es N o CR^{10b};

W^4 es N o CR^{11b};

R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} se seleccionan como sigue:

i) R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, oxo, hidroxilo, halógeno o alquilo; o

ii) R^{9b} y R^{10b} o R^{10b} y R^{11b}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; y el resto de R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son hidrógeno, halógeno o alquilo;

cada Q^2 es independientemente halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con

uno o más grupos Q^4; cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-2.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula III o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

el anillo A es heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^2 es N o CR^{9b};

W^3 es N o CR^{10b};

W^4 es N o CR^{11b};

R^{9b} y R^{10b}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de Q^2;

cada Q^2 es independientemente halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

R^{11b} es hidrógeno;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-2.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula III o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

el anillo A es heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^2 es N o CR^{9b};

W^3 es N o CR^{10b};

W^4 es N o CR^{11b};

R^{9b} y R^{10b}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de Q^2;

cada Q^2 es independientemente halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

R^{11b} es hidrógeno;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-2.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula III o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

el anillo A es heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^2 es N o CR^{9b};

W^3 es N o CR^{10b};

W^4 es N o CR^{11b};

R^{9b} y R^{10b}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos Q^2, cada Q^2 es independientemente halógeno, ciano, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, $-R^uOR^x$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde el cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo;

R^{11b} es hidrógeno o Q^2;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2; y

q es un número entero de 0-2.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula III o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

el anillo A es heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^2 es N o CR^{9b};

W^3 es N o CR^{10b};

W^4 es N o CR^{11b};

R^{9b} y R^{10b}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos Q^2, cada Q^2 es independientemente halógeno, ciano, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, $-R^uOR^x$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde el cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2; y

q es un número entero de 0-2.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula III o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica en donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno e hidroxilo;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

el anillo A es heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^2 es N o CR^{9b};

W^3 es N o CR^{10b};

W^4 es N o CR^{11b};

R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} se seleccionan como sigue:

i) R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno o Q^2; o

ii) R^{9b} y R^{10b} o R^{10b} y R^{11b}, junto con los átomos en los que están de sustituyentes forman un anillo de arilo, heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de Q^2; y el resto de R^{9b} o R^{11b} es hidrógeno o Q^2;

cada Q^2 es hidrógeno, halógeno, alcoxi, tetrazol o pirazol, donde los anillos de tetrazol y pirazol están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-4.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula III o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica en donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno e hidroxilo;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

el anillo A es heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^2 es N o CR^{9b};

W^3 es N o CR^{10b};

W^4 es N o CR^{11b};

R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} se seleccionan como sigue:

i) R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, oxo, hidroxilo, halógeno o alquilo; o

ii) R^{9b} y R^{10b} o R^{10b} y R^{11b}, junto con los átomos en los que están de sustituyentes forman un anillo de arilo, heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de Q^2; y el resto de R^{9b}, R^{10b} o R^{11b} es hidrógeno o alquilo;

cada Q^2 es hidrógeno, halógeno, alcoxi, tetrazol o pirazol, donde los anillos de tetrazol y pirazol están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

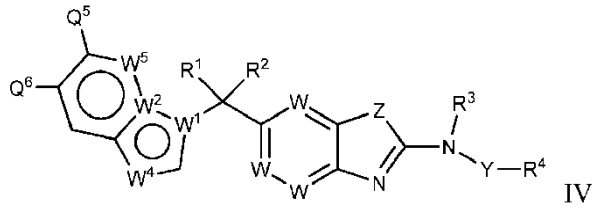
cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-4.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula III en donde W^4 es N; W^2 es CR^{9b}; W^3 es CR^{10b}; R^{9b} y R^{10b}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula IV



IV

o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde las variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula IV, en donde

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$, $=NOR^d$, o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^3, o de 1 a 3 grupos Q^3; cada Q^3 se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

W^1 es N o C;

W^2 es N o CR^{9b};

R^{9b} es hidrógeno o Q^2;

W^4 es N o CR^{11b};

W^5 es N o CR^{13};

R^{11b} y R^{13} son cada uno independientemente hidrógeno o Q^2;

Q^2 es halógeno, deuterio, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, halogenoalquenilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^x$,$-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$,$-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; o de 1 a 3 grupos Q^4,

cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^8; cada Q^8 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^d es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^d es hidrógeno o alquilo;

cada R^u es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

R^w es alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

R^y y R^z se selecciona cada uno independientemente de los siguientes (i) o (ii):

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o

(ii) R^y y R^z, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o 1, 2 o 3 grupos Q^7; cada Q^7 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, oxo, tioxo, hidroxi, alcoxi, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2; y

q es un número entero de 0-4.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula IV en donde R^1 y R^2 son ambos hidrógeno. Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula IV en donde R^{9b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula IV en donde cada Q^3 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$; cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo; cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo; y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula IV en donde cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$; cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo; cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo; R^{11b} y R^{13} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo, y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula IV en donde R^4 es cicloalquilo.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula IV en donde R^{9b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo, y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula IV en donde cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$; cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo; cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo; y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula IV en donde cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$; cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo; cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo; R^{11b} y R^{13} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo, y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula IV o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

W^1 es N o C;

W^2 es N o CR^{9b};

R^{9b} es hidrógeno o alquilo;

W^4 es N o CR^{11b};

R^{11b} es hidrógeno, halógeno o alquilo;

W^5 es N o CR^{13};

R^{13} es hidrógeno, halógeno o alquilo;

Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^8; cada Q^8 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2; y

q es un número entero de 0-4.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula IV o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

W^1 es N o C;

W^2 es N o CR^{9b};

R^{9b} es hidrógeno o alquilo;

W^4 es N o CR^{11b};

R^{11b} es hidrógeno o Q^2;

Q^2 es halógeno, deuterio, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, halogenoalquenilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^x$,$-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$,$-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; o de 1 a 3 grupos Q^4, cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

W^5 es N o CR^{13};

R^{13} es hidrógeno, halógeno o alquilo;

Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^8; cada Q^8 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2; y

q es un número entero de 0-4.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula IV o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

W^1 es N o C;

W^2 es N o CR^{9b};

R^{9b} es hidrógeno o alquilo;

W^4 es N o CR^{11b};

R^{11b} es hidrógeno, halógeno o alquilo;

W^5 es N o CR^{13};

R^{13} es hidrógeno, halógeno o alquilo;

Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^u C(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^8; cada Q^8 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

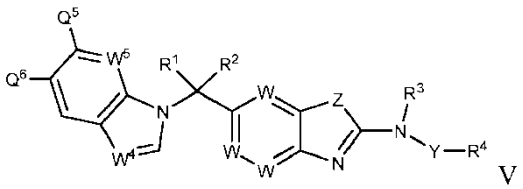
cada t es independientemente un número entero de 0-2; y

q es un número entero de 0-4.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula IV en donde R^1 y R^2 son ambos hidrógeno y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula IV en donde R^{11b} y R^{13} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo, y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula V



V

o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde las variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula V o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^x$, $=NOR^d$, o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^3, o de 1 a 3 grupos Q^3; cada Q^3 se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

W^4 es N o CR^{11b};

W^5 es N o CR^{13};

R^{11b} y R^{13} son cada uno independientemente hidrógeno o Q^2;

Q^2 es halógeno, deuterio, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, halogenoalquenilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; o de 1 a 3 grupos Q^4, cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^x$,$-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$,$-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^8; cada Q^8 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^d es independientemente hidrógeno o alquilo;

cada R^u es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

R^w es alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

R^y y R^z se selecciona cada uno independientemente de los siguientes (i) o (ii):

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o

(ii) R^y y R^z, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o 1, 2 o 3 grupos Q^7; cada Q^7 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, oxo, tioxo, hidroxi, alcoxi, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2; y

q es un número entero de 0-4.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula V o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)_{q}-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

W^4 es N o CR^{11b};

R^{11b} es hidrógeno, halógeno o alquilo;

W^5 es N o CR^{13};

R^{13} es hidrógeno, halógeno o alquilo;

Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$,$-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-R^uS(O)_tR^w$,$-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^8; cada Q^8 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2; y

q es un número entero de 0-4.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula V en donde W^4 es N y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula V en donde W^4 es N; W^5 es N; Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o alcoxi; R^4 es cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de Q^1; cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$; y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula V en donde W^4 es N; W^5 es CR^{11b}; R^{11b} es hidrógeno; Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o alcoxi; R^4 es cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de Q^1; cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$; y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula V en donde Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$; cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo; cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo; y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula V en donde W^4 es N; W^5 es CH o N; Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o alcoxi; R^4 es ciclohexilo, opcionalmente sustituido con uno o dos hidroxi; y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula V en donde W es C; Z es S; W^4 es N; W^5 es CH o N; Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, o alcoxi; R^3 es hidrógeno o alquilo; Y es $-(CR^5R^6)_q-$; q es 0; y R^4 es cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o dos hidroxi.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula V en donde W es C; Z es S; W^4 es N; W^5 es CH o N; Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, o alcoxi; R^3 es hidrógeno o alquilo; Y es $-(CR^5R^6)_q-$; q es 0; y R^4 es ciclohexilo, opcionalmente sustituido con uno o dos hidroxi.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula V o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

W^4 es N o CR^{11b};

R^{11b} es hidrógeno, halógeno o alquilo;

W^5 es N o CR^{13};

R^{13} es hidrógeno, halógeno o alquilo;

Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uOR^uOR^x$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)\ R^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$,

$-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^8; cada Q^8 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

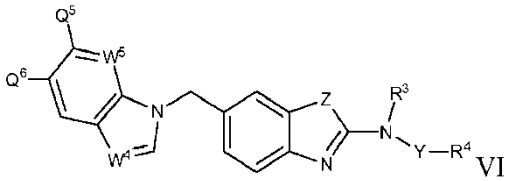
R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2; y

q es un número entero de 0-4.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula VI



VI

o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica en donde

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$,$-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^x$, $=NOR^d$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^3, o de 1 a 3 grupos Q^3; cada Q^3 se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

W^5 es N o CH;

W^4 es N o CR^{11b};

R^{11b} es hidrógeno o Q^2;

Q^2 es halógeno, deuterio, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, halogenoalquenilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^x$,$-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$,$-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; o de 1 a 3 grupos Q^4, cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo,

cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, -R^uOR^x, -$R^uOR^uOR^x$,-$R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, -$R^uN(R^y)(R^z)$, -R^uSR^x, -$R^uC(J)R^x$, -$R^uC(J)OR^x$, -$R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, -$R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$, -$R^uC(J)N(R^y)OR^x$, -$C(=NOR^x)R^x$,-$R^uS(O)_tR^w$, -$R^uN(R^x)C(J)R^x$, -$R^uN(R^x)C(J)OR^x$, -$R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o -$C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^8; cada Q^8 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^d es independientemente hidrógeno o alquilo;

cada R^u es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

R^w es alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

R^y y R^z se selecciona cada uno independientemente de los siguientes (i) o (ii):

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o

(ii) R^y y R^z, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o 1, 2 o 3 grupos Q^7; cada Q^7 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, oxo, tioxo, hidroxi, alcoxi, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2; y

q es un número entero de 0-4.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula VI en donde W^4 es N y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula VI en donde Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, -R^uOR^x o -$R^uC(O)R^x$; cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo; cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo; y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula VI o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica en donde

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, -R^uOR^x o -$R^uC(O)R^x$;

Y es -$(CR^5R^6)q$-;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

W^5 es N o CH;

W^4 es N o CR^{11b};

R^{11b} es hidrógeno, halógeno o alquilo;

Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, -R^uOR^x,

$-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-R^uS(O)_tR^w$,$-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^W$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^8; cada Q^8 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2; y

q es un número entero de 0-4.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula VI o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica en donde

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

W^5 es N o CH;

W^4 es N o CR^{11b};

R^{11b} es hidrógeno, halógeno o alquilo;

Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uOR^uOR^x$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$,$-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$,$-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^8; cada Q^8 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

q es un número entero de 0-4.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula VI o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica en donde

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

W^5 es N o CH;

W^4 es N o CR^{11b};

R^{11b} es hidrógeno, halógeno o alquilo;

Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-R^uS(O)_tR^w$,$-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^8; cada Q^8 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2; y

q es un número entero de 0-4.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula VI o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica en donde

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

W^5 es N o CH;

W^4 es N o CR^{11b};

R^{11b} es hidrógeno, halógeno o alquilo;

Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uOR^uOR^x$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$,$-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$,$-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-R^uS(O)_tR^w$,$-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con

uno o más grupos Q^8; cada Q^8 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

q es un número entero de 0-4.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula IV, V o VI en donde W^4 es N, W^5 es N o CR^{13}; R^{13} es hidrógeno, halógeno o alquilo; y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula IV, V o VI en donde W^4 es N; W^5 es N o CH y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula IV, V o VI, en donde Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$,$-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^8; cada Q^8 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-4, y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

Por ejemplo, Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, cloro, fluoro, bromo, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, metoxi o alquilcarbonilo, y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula IV, V o VI, en donde Q y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, cicloalquilo, alcoxi, tetrazol o pirazol, donde los anillos de tetrazol y pirazol están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo, y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula IV, V o VI, en donde Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, alcoxi, tetrazol o pirazol, donde los anillos de tetrazol y pirazol están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo, y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. Por ejemplo, Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, cloro, fluoro, bromo, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, metoxi o alquilcarbonilo, y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. Por ejemplo, Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, cloro, fluoro, bromo, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o metoxi, y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. Por ejemplo, Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, cloro, fluoro, bromo, ciano, cicloalquilo o metoxi, y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. Por ejemplo, Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, cloro, fluoro, bromo o metoxi, y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula IV, V o VI, en donde

R^3 es hidrógeno;

R^4 es ciclohexilo, tetrahidrofurilo, piridinilo, fenilo, morfolinilo, ciclopentilo, piperidinilo, tetrahidro-2H-piranilo o 2,3-dihidro-1*H*-indenilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1; cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$,$-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^8; cada Q^8 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

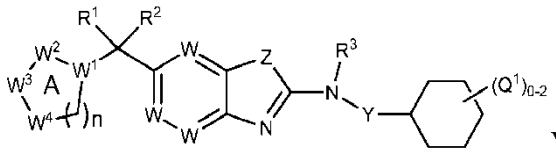
J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-4, y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula VIIa



VIIa

o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno o halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

cada Q^1 es independientemente deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$, $=NOR^d$, o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^3, o de 1 a 3 grupos Q^3; cada Q^3 se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

el anillo A es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^1 es N o C;

W^2 es N, NR^{9a} o CR^{9b};

W^3 es N, NR^{10a} o CR^{10b};

W^4 es N, NR^{11a} o CR^{11b};

R^{9a}, R^{9b}, R^{10a}, R^{10b}, R^{11a} y R^{11b} se seleccionan como sigue:

i) R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, y R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno o Q^2; o

ii) R^{9a} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10a}, R^{10b} y R^{11a}, R^{10a} y R^{11b} o R^{10b} y R^{11b}, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde el anillo de arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; y el resto de R^{9a} o R^{11a} es hidrógeno o alquilo, y el resto de R^{9b} o R^{11b} es hidrógeno o Q^2;

cada Q^2 es independientemente halógeno, deuterio, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$,$-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-{}^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$,$-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^d es independientemente hidrógeno o alquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-4.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula VIIa en donde cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$; cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo; cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo; y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula VIIa o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

el anillo A es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^1 es N o C;

W^2 es N, NR^{9a} o CR^{9b};

W^3 es N, NR^{10a} o CR^{10b};

W^4 es N, NR^{11a} o CR^{11b};

R^{9a}, R^{9b}, R^{10a}, R^{10b}, R^{11a} y R^{11b} se seleccionan como sigue:

i) R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, y R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, oxo, hidroxilo, halógeno o alquilo; o

ii) R^{9a} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10a}, R^{10b} y R^{11a}, R^{10a} y R^{11b} o R^{10b} y R^{11b}, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde el anillo de arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; y el resto de R^{9a}, R^{10a} o R^{11a} es hidrógeno o alquilo, y el resto de R^{9b}, R^{10b} o R^{11b} es hidrógeno, halógeno o alquilo;

cada Q^2 es independientemente halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$,$-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$,$-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-4.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula VIIa o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)_{q}-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

el anillo A es arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^1 es N o C;

W^2 es N, NR^{9a} o CR^{9b};

W^3 es N, NR^{10a} o CR^{10b};

W^4 es N, NR^{11a} o CR^{11b};

R^{9b}, R^{10a}, R^{10b}, R^{11a} y R^{11b} se seleccionan como sigue:

i) R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, y R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, oxo, hidroxilo, halógeno o alquilo; o

ii) R^{9a} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10a}, R^{10b} y R^{11a}, R^{10a} y R^{11b} o R^{10b} y R^{11b}, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde el anillo de arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; y el resto de R^{9a}, R^{10a} o R^{11a} es hidrógeno o alquilo, y el resto de R^{9b}, R^{10b} o R^{11b} es hidrógeno, halógeno o alquilo; o

iii) R^{9a} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10a}, R^{10b} y R^{11a}, R^{10a} y R^{11b} o R^{10b} y R^{11b} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente condensado con un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; y el resto de R^{9a} y R^{9b} o el resto de R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

cada Q^2 es independientemente halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^x$,$-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$,$-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^Z)$,$-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$,$-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más Q^4 grupos; cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

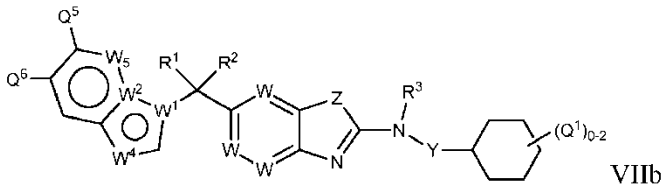
cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-4;

en donde los compuestos se seleccionan de modo que: i) cuando W es CH; W^1 es C; Z es S; R^1 es hidrógeno o hidroxilo, y R^2 es hidrógeno, o R^1 y R^2 juntos forman =O; el anillo A no es piridina y ii) cuando W es CH; W^1 es N; Z es S; R^1 y R^2 son hidrógeno, entonces el anillo A no es pirrolidina.

En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria compuestos de fórmula VIIb



VIIb

o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

cada Q^1 es independientemente deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo,

aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^xS(O)_tR^w$, $=NOR^d$, o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^3, en una realización, de 1 a 3 grupos Q^3; cada Q^3 se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

W^1 es N o C;

W^2 es N o C;

R^{9b} es hidrógeno o alquilo;

W^4 es N o CR^{11b};

W^5 es N o CR^{13};

R^{11}b y R^{13} son cada uno independientemente hidrógeno o Q^2;

Q^2 es halógeno, deuterio, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, halogenoalquenilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^x$,$-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$,$-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^u(J)R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O),R^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; en una realización, de 1 a 3 grupos Q^4, cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$,$-R^uOR^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$,$-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^UN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O),R^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^8; cada Q^8 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^d es independientemente hidrógeno o alquilo;

cada R^u es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

R^w es alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

R^y y R^z se selecciona cada uno independientemente de los siguientes (i) o (ii):

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o

(ii) R^y y R^z, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, 1, 2 o 3 grupos Q^7; cada Q^7 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, oxo, tioxo, hidroxi, alcoxi, alquilo, halogenoalquilo,

hidroxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

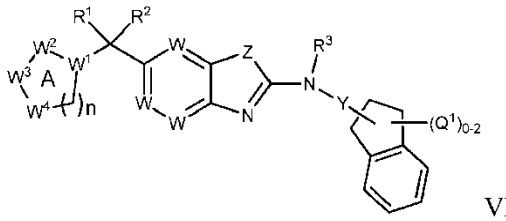
n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-4.

En alguna realización, se proporcionan en la presente memoria compuestos de fórmula VIIb en donde cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$; cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo; cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo; y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria compuestos de fórmula VIIb en donde R^1 y R^2 son ambos hidrógeno. En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria compuestos de fórmula VIIb en donde Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi o alquilcarbonilo, y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria compuestos de fórmula VIIb, en donde Q^5 es hidrógeno y Q^6 es halógeno, deuterio, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi o alquilcarbonilo. En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria compuestos de fórmula VIIb, en donde Q^5 es hidrógeno y Q^6 es halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi o alquilcarbonilo. En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria compuestos de fórmula VIIb, en donde Q^5 es hidrógeno y Q^6 es halógeno, ciano, cicloalquilo, alcoxi o alquilcarbonilo. En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria compuestos de fórmula VIIb, en donde Q^5 es hidrógeno y Q^6 es bromo, cloro, fluoro, ciano, ciclopropilo, metoxi o metilcarbonilo.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula VIII



VIII

o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica en donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

cada Q^1 es independientemente deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^xS(O)_tR^w$, $=NOR^d$, o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^3, en una realización, de 1 a 3 grupos Q^3; cada Q^3 se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

el anillo A es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^1 es N o C;

W^2 es N, NR^{9a} o CR^{9b};

W^3 es N, NR^{10a} o CR^{10}b;

W^4 es N, NR^{11a} o CR^{11b};

R^{9a}, R^{9b}, R^{10a} ,R^{10b}, R^{11} y R^{11b} se seleccionan como sigue:

i) R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo y R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno o Q^2; o

ii) R^{9a} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10a}, R^{10b} y R^{11a}, R^{10a} y R^{11b} o R^{10b} y R^{11b}, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo, heteroarilo, en donde el anillo de arilo, heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; y el resto de R^{9a} o R^{11a} es hidrógeno o alquilo y el resto de R^{9b} o R^{11b} es hidrógeno o Q^2;

cada Q^2 es independientemente halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^x$,-$R^UOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$,, -$R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$ $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o -$C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^d es independientemente hidrógeno o alquilo;

cada R^u es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

R^w es alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

R^y y R^z se selecciona cada uno independientemente de los siguientes (i) o (ii):

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o

(ii) R^y y R^z, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o 1, 2 o 3 grupos Q^7; cada Q^7 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, oxo, tioxo, hidroxi, alcoxi, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-4.

En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria compuestos de fórmula VIIb, en donde:

R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

cada W es CH;

el anillo A es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^1 es N o C;

W^2 es N, NR^{9a} o CR^{9b};

W^3 es N, NR^{10a} o CR^{10b};

W^4 es N, NR^{11a} o CR^{11b};

R^{9a}, R^{9b}, R^{10a}, R^{10b}, R^{11} y R^{11b} se seleccionan como sigue:

i) R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo y R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, oxo, hidroxilo, halógeno o alquilo; o

ii) R^{9a} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10a}, R^{10b} y R^{11a}, R^{10a} y R^{11b} o R^{10b} y R^{11b}, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde el anillo de arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 3, en otra realización, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; y el resto de R^{9a}, R^{10a} o R^{11a} es hidrógeno o alquilo, o el resto de R^{9b}, R^{10b} o R^{11b} es hidrógeno, halógeno o alquilo;

cada Q^2 es independientemente halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

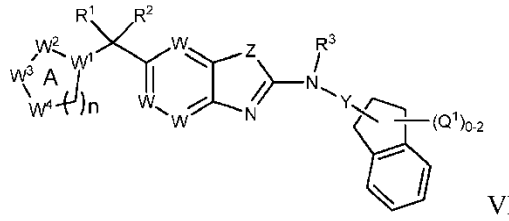
J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-4.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula VIII



VIII

o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica en donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

el anillo A es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^1 es N o C;

W^2 es N, NR^{9a} o CR^{9b};

W^3 es N, NR^{10a} o CR^{10b};

W^4 es N, NR^{11a} o CR^{11b};

R^{9a}, R^{9b}, R^{10a}, R^{10b}, R^{11} y R^{11b} se seleccionan como sigue:

i) R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, y R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, oxo, hidroxilo, halógeno o alquilo; o

ii) R^{9a} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10a}, R^{10b} y R^{11a}, R^{10a} y R^{11b} o R^{10b} y R^{11b}, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo, heteroarilo, en donde el anillo de arilo, heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; y el resto de R^{9a}, R^{10a} o R^{11a} es hidrógeno o alquilo, o el resto de R^{9b}, R^{10b} o R^{11b} es hidrógeno, halógeno o alquilo;

cada Q^2 es independientemente halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-4.

En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria compuestos de fórmula VIIb, en donde:

R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

cada W es CH;

el anillo A es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Q^2;

W^1 es N o C;

W^2 es N, NR^{9a} o CR^{9b};

W^3 es N, NR^{10a} o CR^{10b};

W^4 es N, NR^{11a} o CR^{11b};

R^{9a}, R^{9b}, R^{10a} ,R^{10b}, R^{11} y R^{11b} se seleccionan como sigue:

i) R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo y R^{9b}, R^{10b} y R^{11b} son cada uno independientemente hidrógeno, oxo, hidroxilo, halógeno o alquilo; o

ii) R^{9a} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10b}, R^{9b} y R^{10a}, R^{10b} y R^{11a}, R^{10a} y R^{11b} o R^{10b} y R^{11b}, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde el anillo de arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 3, en otra realización, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^2; y el resto de R^{9a}, R^{10a} o R^{11a} es hidrógeno o alquilo, o el resto de R^{9b}, R^{10b} o R^{11b} es hidrógeno, halógeno o alquilo;

cada Q^2 es independientemente halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^5$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

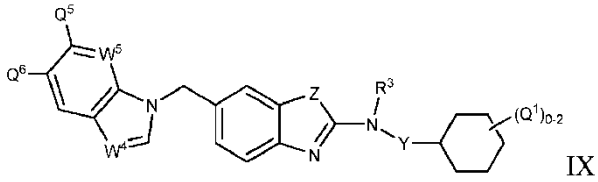
cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-4.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula VIII en donde cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$; cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo; cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo; y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria compuestos de fórmula IX



IX

o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^3 es hidrógeno o alquilo;

cada Q^1 es independientemente deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^xS(O)_tR^w$, $=NOR^d$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo,

aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^3, en una realización, de 1 a 3 grupos Q^3; cada Q^3 se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

Y es $-(CR^5R^6)q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

W^4 es N o CR^{11b};

W^5 es N o CR^{13};

$R^{11}b$ y R^{13} son cada uno independientemente hidrógeno o Q^2;

cada Q^2 es independientemente halógeno, deuterio, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, halogenoalquenilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^x$,$-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^UN(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; en una realización, de 1 a 3 grupos Q^4, cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^8; cada Q^8 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

R^d es hidrógeno o alquilo;

cada R^u es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

R^w es alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

R^y y R^z se selecciona cada uno independientemente de los siguientes (i) o (ii):

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o

(ii) R^y y R^z, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, 1, 2 o 3 grupos Q^7; cada Q^7 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, oxo, tioxo, hidroxi, alcoxi, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-4.

En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria compuestos de fórmula IX o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^3 es hidrógeno o alquilo;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S o NH;

W^4 es N o CR^{11b};

R^{11b} es hidrógeno, halógeno o alquilo;

W^5 es N o CR^{13};

R^{13} es hidrógeno, halógeno o alquilo;

Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$,$-R^u(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^8; cada Q^8 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

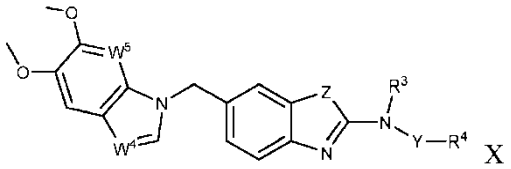
cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-4.

En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria compuestos de fórmula IX en donde cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$; cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo; cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo; R^{11b} y R^{13} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo; y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria compuestos de fórmula IX, en donde Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alcoxi, tetrazol o pirazol, donde los anillos de tetrazol y pirazol están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo, y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. En algunas realizaciones, Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, cloro, fluoro, bromo o metoxi, y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula X



X

o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$,$-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^xS(O)_tR^w$, $=NOR^d$, o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^3, o de 1 a 3 grupos Q^3; cada Q^3 se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^d es independientemente hidrógeno o alquilo;

cada R^u es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

R^w es alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

R^y y R^z se selecciona cada uno independientemente de los siguientes (i) o (ii):

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo; o

(ii) R^y y R^z, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, o 1, 2 o 3 grupos Q^7; cada Q^7 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, oxo, tioxo, hidroxi, alcoxi, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

W^4 es N o CR^{11b};

R^{11b} es hidrógeno o Q^2;

Q^2 es halógeno, deuterio, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, halogenoalquenilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^x$,$-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^u)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C=(NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; o de 1 a 3 grupos Q^4, cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

W^5 es N o CR^{13};

R^{13} es hidrógeno, halógeno o alquilo; y

q es un número entero de 0-4.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula X en donde cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$; cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo; cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo; y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula X o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, o de 1 a 3, o 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

W^4 es N o CR^{11b};

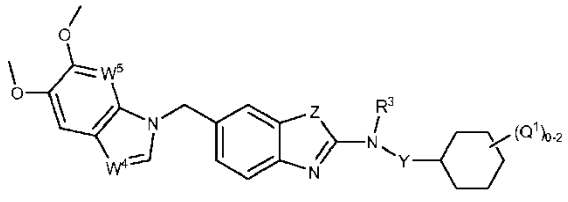
R^{11b} es hidrógeno, halógeno o alquilo;

W^5 es N o CR^{13};

R^{13} es hidrógeno, halógeno o alquilo; y

q es un número entero de 0-4.

En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria compuestos de fórmula XI



XI

o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^3 es hidrógeno o alquilo;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

W^4 es N o CR^{11b};

R^{11b} es hidrógeno, halógeno o alquilo;

W^5 es N o CR^{13};

R^{13} es hidrógeno, halógeno o alquilo; y

q es un número entero de 0-4.

En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria compuestos de fórmula XI o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^3 es hidrógeno o alquilo;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

Y es $-(CR^5R^6)q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

W^4 es N o CR^{11b};

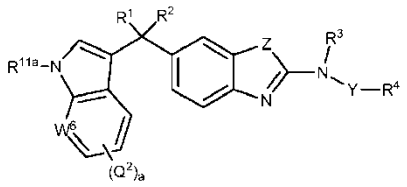
R^{11b} es hidrógeno, halógeno o alquilo;

W^5 es N o CR^{13};

R^{13} es hidrógeno, halógeno o alquilo; y

q es un número entero de 0-4.

En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria compuestos de fórmula XII



XII

o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 3, en otra realización, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

Y es $-(CR^5R^6)q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

R^{11a} es hidrógeno o alquilo;

W^6 es N o CR^{14};

R^{14} es hidrógeno o alquilo;

a es 0-4; y

q es un número entero de 0-4.

En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria compuestos de fórmula XII o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, en donde:

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con hidroxi;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

R^{11a} es hidrógeno o alquilo;

W^6 es N o CR^{14};

R^{14} es hidrógeno o alquilo;

a es 0-2; y

q es un número entero de 0-2.

En una realización, el compuesto proporcionado en la presente memoria se selecciona de:

2-((6-((1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R,2*R)-2-((6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

sal de ácido metanosulfónico del (1*R*,2*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol

2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((1H-benzo[d] imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*S*,2*S*)-2-((6-((1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

N-bencil-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-amina,

N-ciclohexil-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-N-metilbenzo[d]tiazol-2-amina,

N-ciclohexil-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-amina,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((2-amino-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

6-((5,6-dimetoxi-1H-benz[d]imidazol-1-il)metil)-N-(2-etoxifenil)benzo[d]tiazol-2-amina,

N-(ciclohexilmetil)-6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-amina,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-*N*-(2-metoxifenil)benzo[*d*]tiazol-2-amina,

2-((6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)fenol,

(*S*)-*N*-(1-ciclohexiletil)-6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-amina,

N-(1-ciclohexiletil)-6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-amina,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol,

N-(ciclohexilmetil)-6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-amina,

(1*R*,2*R*)-2-((6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1R,2R)-2-((6-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(piridin-3-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-(piridin-3-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-b]piridina-6-carbonitrilo,

3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carbonitrilo,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-ciclopropil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-ciclopropil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-5-metoxi-1*H*-bcnzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-bromo-5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-metoxi-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-metoxi-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-metoxi-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((5-metoxi-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-bcnzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo,

1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo,

(*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanona,

2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanona,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol,

oxima de la (*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanona,

oxima de la 2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanona,

(1*S*,2*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)mehyl)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-1-metilciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-1-metilciclohexanol,

2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-1-metilciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(*S*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2-ciclohexiletanol,

2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2-ciclohexiletanol,

(*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2-ciclohexiletanol,

1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-6-metoxi-1H-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo,

1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo,

((1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol,

2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)etanona,

1-(3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)etanona,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(metilsulfonyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-(metilsulfonyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

1-(((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)metil)ciclohexanol,

(1-(((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)metil)ciclohexil)metanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((5-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

3-((2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo,

3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo,

ácido 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxílico,

ácido 3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxílico,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(morfolinometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-(morfolinometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(hidroximetil)-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-(hidroximetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(metiltio)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-(metiltio)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-((metiltio)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-((metiltio)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-carbonitrilo,

3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-b]piridina-5-carbonitrilo,

1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)etanona,

1-(3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)etanona,

3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-*N*-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxamida,

3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-*N*-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxamida,

N-hidroxi-3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboximidamida,

sal de ácido acético del (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(aminometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(aminometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-(aminometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-*N,N*-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxamida,

3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-*N,N*-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxamida,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(2H-tetrazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-(2H-tetrazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-etinil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-etinil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-morfolino-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-morfolino-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

N-((3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)metil)acetamida,

N-((3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)metil)acetamida,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

En una realización, el compuesto proporcionado en la presente memoria se selecciona de:

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(3-hidroxi-3-metilbut-1-yn-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((2-(trifluorometil)-9H-purin-9-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((2-(trifluorometil)-9H-purin-9-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(metilsulfonil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(metilsulfonil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(2-hidroxipropan-2-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-(2-hidroxipropan-2-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

1-(1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)etanona;

1-(1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)etanona;

1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo;

1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(metilsulfonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(metilsulfonil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1R,2R)-2-((6-((6-(metilsulfonil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-(metilsulfonil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1R,2R)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-((*R*,*S*)-1-hidroxietil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-(1-hidroxietil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

sal de acetato de la 2-(dimetilamino)-1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)etanona;

2-(dimetilamino)-1-(3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)etanona;

2-(dimetilamino)-1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)etanona;

3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carbonitrilo;

3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carbonitrilo;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5,6-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5,6-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

1-(1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)etanona;

1-(1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)etanona;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-etinil-1H-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-etinil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-etinil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-etinil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-bromo-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]oxazol-6-il) metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carbonitrilo;

3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]oxazol-6-il) metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carbonitrilo;

3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carbonitrilo;

3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carbonitrilo;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5,6-difluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5,6-difluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il) amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il) amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il) metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il) metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilmetil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilmetil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol;

((1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol;

2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(2-hidroxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((7-(2-hidroxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

((1*S*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol;

2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5,6-dicloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5,6-dicloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-etoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-etoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5,6-dicarbonitrilo;

3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5,6-dicarbonitrilo;

3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-(hidroximetil)ciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carbonitrilo;

3-((2-((2-(hidroximetil)ciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carbonitrilo;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(1H-pirazol-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-(1H-pirazol-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilmetil)benzo[d]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilmetil)benzo[d]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol;

3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-N-metilimidazo[1,2-b]piridazine-6-carboxamida;

3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-N-metilimidazo[1,2-b]piridazine-6-carboxamida;

(1R,2R)-2-((6-((6-(hidroximetil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-(hidroximetil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-iodo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-ol;

1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-ol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5,7-difluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5,7-difluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(trifluorometoxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il) metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(trifluorometoxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il) metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-metoxiimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-metoxiimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-metoxi-1H-bcnzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-5-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-5-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((4-cloro-6-((6-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((4-cloro-6-((6-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)metil) benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)metil) benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-(1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(1*H*-pirazol-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(1*H*-pirazol-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*S*,2*R*)-2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

trans-4-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

4-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-7-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-7-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-4-bromobenzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-4-bromobenzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((7-(1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-4,7-difluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-4,7-difluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2R)-2-((6-((7-(1H-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((7-(1H-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]oxazol-6-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;

1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]oxazol-6-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(2-morfolinoetoxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(2-morfolinoetoxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1R,2R)-2-((6-((5-(2-hidroxietoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(2-hidroxietoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-*N*-metil-1H-benzo[*d*]imidazol-5-carboxamida;

1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-*N*-metil-1H-benzo[*d*]imidazol-5-carboxamida;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(trans-4-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol;

(*cis*-4-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol;

4-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol;

6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-N((1*R*,2*R*)-2-(metiltio)ciclohexil)benzo[*d*]tiazol-2-amina;

6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-*N*-(2-(metiltio)ciclohexil)benzo[*d*]tiazol-2-amina;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(oxetan-3-iloxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(oxctan-3-iloxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-vinil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-vinil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(ciclohex-1-en-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il) metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(ciclohex-1-en-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-1H-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-1H-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((7-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((7-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((7-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

((1*R*,2*R*)-2-((6-((5,7-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5,7-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-bromo-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

((1*R*,3*R*)-3-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol;

3-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol;

(1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

3-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

((1*S*,3*R*)-3-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol;

3-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol;

6-cloro-1-((2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]oxazol-6-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;

6-cloro-1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]oxazol-6-il)metil)-1 H-benzo [d]imidazol-5-carbonitrilo;

2-((1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)oxi)acetonitrilo;

2-((1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)oxi)acetonitrilo;

N-((1*R*,2*R*)-2-clorociclohexil)-6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-amina;

N-(2-clorociclohexil)-6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-amina;

1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)piperidin-4-ol;

1-(3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)piperidin-4-ol;

1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)etanona;

1-(3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)etanona;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((7-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

oxima de la 1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)etanona;

oxima de la 1-(3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)etanona;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-7-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-bromo-7-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

O-metiloxima de la 1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)etanona;

O-metiloxima de la 1-(3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)etanona;

7-fluoro-1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

7-fluoro-1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((7-fluoro-5-vinil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((7-fluoro-5-vinil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-7-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-7-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-morfolino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-morfolino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

1-(1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)piperidin-2-ona;

1-(1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1H-benzo[*d*]imidazol-5-il)piperidin-2-ona;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*S*,2*S*)-2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(1H-imidazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((7-(1H-imidazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(2H-1,2,3-triazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((7-(2H-1,2,3-triazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((7-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((7-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(aliloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((7-(aliloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

N-((1*R*,2*S*)-2-clorociclohexil)-6-((6-fluoro-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-amina;

N-(2-clorociclohexil)-6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-amina;

3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-*b*]piridazine-6-carbonitrilo;

3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-*b*]piridazine-6-carbonitrilo;

(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)(pirrolidin-1-il)metanona;

(3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)(pirrolidin-1-il)metanona;

ácido (*E*)-3-(1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)acrílico;

ácido (*E*)-3-(1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)acrílico;

ácido 3-(1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)acrílico;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(1*H*-imidazol-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(1*H*-imidazol-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*S*,2*R*,3*R*)-3-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

3-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

(1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((7-(1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

3-((6-((7-(1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

(1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

3-((6-((5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

(1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((7-(2H-1,2,3-triazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

3-((6-((7-(2H-1,2,3-triazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

(1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((5-vinil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

3-((6-((5-vinil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

(1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((5-(oxetan-3-iloxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

3-((6-((5-(oxetan-3-iloxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

(1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

3-((6-((6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

(1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((5-morfolino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

3-((6-((5-morfolino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

(1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol; y

3-((6-((5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol.

También se proporcionan en la presente memoria análogos enriquecidos con isótopos de los compuestos proporcionados en la presente memoria. El enriquecimiento isotópico (por ejemplo, deuteración) de productos farmacéuticos para mejorar la farmacocinética ("PK"), farmacodinamia ("PD") y perfiles de toxicidad, se ha demostrado previamente con algunas clases de compuestos. Véase, por ejemplo, Lijinsky et. al., *Food Cosmet. Toxicol.*, 20: 393 (1982); Lijinsky et. al., *J. Nat. Cancer Inst.*, 69: 1127 (1982); Mangold et. al., *Mutation Res*. 308: 33 (1994); Gordon et. al., *Drug Metab. Dispos.*, 15: 589 (1987); Zello et. al., *Metabolism*, 43: 487 (1994); Gately et. al., *J. Nucl. Med.*, 27: 388 (1986); Wade D, *Chem. Biol. Interact*. 117: 191 (1999).

El enriquecimiento isotópico de un fármaco se puede usar, por ejemplo, para (1) reducir o eliminar metabolitos no deseados, (2) aumentar la semivida del fármaco original, (3) disminuir el número de dosis necesarias para lograr un efecto deseado, (5) aumentar la formación de metabolitos activos, si se forma alguno, y/o (6) disminuir la producción de metabolitos perjudiciales en tejidos específicos y/o crear un fármaco más eficaz y/o un fármaco más seguro para terapia de combinación, sea la terapia de combinación deliberada o no.

La sustitución de un átomo por uno de sus isótopos a menudo dará como resultado un cambio en la velocidad de reacción de una reacción química. Este fenómeno se conoce como efecto isotópico cinético ("EIC"). Por ejemplo, si se rompe un enlace C-H durante una etapa determinante de la velocidad en una reacción química (es decir, la etapa con la energía del estado de transición más alta), la sustitución por un deuterio de ese hidrógeno producirá una disminución de la velocidad de reacción y el proceso se ralentizará. Este fenómeno se conoce como el efecto isotópico cinético del deuterio ("EICD"). (Véase, p. ej., Foster et al., *Adv. Drug Res.*, vol. 14, pág. 1-36 (1985); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 77, pág. 79-88 (1999)).

El tritio ("T") es un isótopo radiactivo del hidrógeno, usado en investigación, reactores de fusión, generadores de neutrones y productos radiofarmacéuticos. El tritio es un átomo de hidrógeno que tiene 2 neutrones en el núcleo y tiene un peso atómico cercano a 3. Se encuentra de forma natural en el entorno en concentraciones muy bajas, lo más habitualmente se encuentra como T_2O. El tritio se desintegra lentamente (semivida = 12,3 años) y emite una partícula beta de baja energía que no puede penetrar la membrana externa de la piel humana. La exposición interna es el principal peligro asociado con este isótopo, aunque debe ingerirse en grandes cantidades para suponer un riesgo importante para la salud. Comparado con el deuterio, se debe consumir menor cantidad de tritio antes de que se alcance un nivel peligroso. La sustitución de hidrógeno por tritio ("T") da como resultado un enlace todavía más fuerte que con el deuterio, y produce numéricamente mayores efectos isotópicos. Igualmente, la sustitución de otros elementos por isótopos, incluyendo, pero no limitado al carbono por ^{13}C o ^{14}C, azufre por ^{33}S, ^{34}S, o ^{36}S, nitrógeno por ^{15}N, y oxígeno por ^{17}O o ^{18}O, proporcionará efectos isotópicos cinéticos similares.

En otra realización, se proporcionan en la presente memoria métodos de uso de los compuestos y composiciones descritas, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica, para el tratamiento local o sistémico o profilaxis de enfermedades, trastornos y afecciones humanas y veterinarias moduladas o afectadas de otra forma por la actividad de quinasa de CSF1R, FLT3, KIT y/o PDGFRβ.

C. Formulación de composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria contienen cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más compuestos proporcionados en la presente memoria que son útiles en la prevención, tratamiento o mejora de enfermedades mediadas por las quinasas CSF1R, FLT3, KIT y/o PDGFRβ, o uno o más de sus síntomas.

Las composiciones contienen uno o más compuestos proporcionadas en la presente memoria. Los compuestos se pueden formular en preparaciones farmacéuticas adecuadas tales como soluciones, suspensiones, comprimidos, comprimidos dispersables, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida o elixires, para la administración oral en soluciones o suspensiones estériles para la administración parenteral, así como preparación de parche transdérmico e inhaladores de polvo seco. Típicamente, los compuestos descritos antes se formulan en composiciones farmacéuticas usando técnicas y procedimientos bien conocidos en la técnica.

En las composiciones, se mezclan concentraciones eficaces de uno o más compuestos o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezclas de estereoisómeros o mezcla racémica de estereoisómeros o profármacos, con un excipiente o vehículo farmacéutico adecuado. Las concentraciones de los compuestos en las composiciones son eficaces por suministro de una cantidad, tras la administración, que trata, previene o mejora uno o más de los síntomas de las enfermedades mediadas por las quinasas CSF1R, FLT3, KIT y/o PDGFRβ.

Típicamente, las composiciones se formulan para la administración de dosis individuales. Para formular una composición, la fracción en peso del compuesto se disuelve, suspende, dispersa o mezcla de otra forma en un vehículo seleccionado a una concentración eficaz de modo que la afección tratada se alivie o mejore. Los excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados para la administración de los compuestos proporcionados en la presente memoria incluyen cualesquiera excipientes conocidos por el experto en la técnica que sean adecuados para el modo de administración particular.

Además, los compuestos se pueden formular como el único principio farmacéuticamente activo en la composición, o se puede combinar con otros principios activos. Las suspensiones liposomales, incluyendo los liposomas dirigidos al tejido, tales como liposomas dirigidos a tumores, también pueden ser adecuadas como vehículos farmacéuticamente aceptables. Estos se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos para los expertos en la técnica. Por ejemplo, las formulaciones de liposomas se pueden preparar como se conoce en la técnica. Brevemente, se pueden formar liposomas tales como vesículas multilamelares (MLV) secando fosfatidilcolina de huevo y fosfatidilserina cerebral (relación molar 7:3) dentro de un matraz. Se añade una disolución de un compuesto proporcionado en la presente memoria en disolución salina tamponada con fosfato que carece de cationes divalentes (PBS), y el matraz se agita hasta que se dispersa la película lipídica. Las vesículas resultantes se lavan para eliminar el compuesto encapsulado, se sedimentan por centrifugación y después se vuelven a suspender en PBS.

El compuesto activo se incluye en el vehículo farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéuticamente útil en ausencia de efectos secundarios indeseables en el paciente tratado. La

concentración terapéuticamente eficaz se puede determinar empíricamente ensayando los compuestos en sistemas in vitro e in vivo, descritos en la presente memoria, y después extrapolarla para dosis para seres humanos.

La concentración del compuesto activo en la composición farmacéutica dependerá de las tasas de absorción, inactivación y excreción del compuesto activo, las características fisicoquímicas del compuesto, la posología, y la cantidad administrada, así como otros factores conocidos para los expertos en la técnica. Por ejemplo, la cantidad que se suministra es suficiente para mejorar uno o más de los síntomas de enfermedades mediadas por las quinasas CSF1R, FLT3, KIT y/o PDGFRβ.

Típicamente, una dosis terapéuticamente eficaz produciría una concentración en el suero del principio activo de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 50-100 µg/ml. Las composiciones farmacéuticas típicamente proporcionarían una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 4000 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal al día. Las formas farmacéuticas unitarias se preparan para proporcionar de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg y en algunas realizaciones de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 250 mg o de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg del principio activo esencial o una combinación de ingrediente esenciales por forma farmacéutica unitaria. En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas unitarias se preparan para proporcionar aproximadamente 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg o 2000 mg del principio activo esencial.

El principio activo se puede administrar en una vez, o se puede dividir en una serie de dosis más pequeñas para administrar a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosis precisa y la duración del tratamiento son una función de la enfermedad que se va a tratar y se pueden determinar empíricamente usando protocolos de ensayo conocidos o por extrapolación de datos de ensayo in vivo o in vitro. Hay que indicar que las concentraciones y valores de dosis también pueden variar con la gravedad de la afección que se va a aliviar. Hay que entender además que para cualquier sujeto particular, deben ajustarse los regímenes de dosis específicos a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentraciones expuestos en la presente memoria son solo de ejemplo y no se pretende que limiten el alcance o práctica de las composiciones reivindicadas.

Los derivados farmacéuticamente aceptables incluyen formas de ácidos, bases, éteres de etanol y ésteres, sales, ésteres, hidratos, solvatos y profármacos. El derivado se selecciona de modo que sus propiedades farmacocinéticas son superiores al correspondiente compuesto neutro.

Por lo tanto, las concentraciones o cantidades eficaces de uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria o sus derivados farmacéuticamente aceptables, se mezclan con un soporte o vehículo farmacéuticamente aceptable, para la administración tópica o local, para formar composiciones farmacéuticas. Los compuestos están incluidos en una cantidad eficaz para mejorar uno o más síntomas de, o para tratar o prevenir enfermedades mediadas por las quinasas CSF1R, FLT3, KIT y/o PDGFRβ. La concentración del compuesto activo en la composición dependerá de la absorción, inactivación, tasas de excreción del compuesto activo, la posología, cantidad administrada, formulación particular así como otros factores conocidos para los expertos en la técnica.

Las composiciones están dirigidas a ser administradas por una ruta adecuada, que incluye, pero no se limita a vía oral, parenteral, rectal, tópica y local. Para la administración oral, se pueden formular cápsulas y comprimidos. Las composiciones están en forma líquida, semilíquida o sólida y se formulan de una forma adecuada para cada vía de administración.

Las soluciones o suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir cualquiera de los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceite fijo, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol, dimetilacetamida y otros disolventes sintéticos; agentes antimicrobianos tales como alcohol bencílico y metilparabenos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico y bisulfito sódico; agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); tampones, tales como acetatos, citratos y fosfatos; y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. Las preparaciones parenterales pueden encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis individuales o múltiples hechos de vidrio, plástico u otro material adecuado.

En casos en los que los compuestos presentan insuficiente solubilidad, se pueden usar métodos para solubilizar compuestos. Dichos métodos son conocidos para los expertos en la técnica e incluyen, pero no se limitan al uso de codisolventes tales como dimetilsulfóxido (DMSO), uso de tensioactivos tales como TWEEN®, o disolución en solución acuosa de bicarbonato sódico.

Tras la mezcla o adición del o de los compuestos, la mezcla resultante puede ser una disolución, suspensión, emulsión o similares. La forma de la mezcla resultante depende de una serie de factores que incluyen el modo previsto de administración y la solubilidad del compuesto en el excipiente o vehículo seleccionado. En una realización, la concentración eficaz es suficiente para mejorar los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección tratados y se puede determinar empíricamente.

Las composiciones farmacéuticas se proporcionan para la administración a seres humanos y animales en formas farmacéuticas unitarias, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones

parenterales estériles, y soluciones o suspensiones orales, y emulsiones de aceite en agua que contienen cantidades adecuadas de los compuestos o sus derivados farmacéuticamente aceptables. Los compuestos farmacéutica y terapéuticamente activos y sus derivados típicamente se formulan y administran en formas de dosis unitarias o formas de múltiples dosis. Las formas de dosis unitarias como se usa en la presente memoria, se refiere a unidades físicamente discretas para sujetos humanos y animales y envasadas individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de compuestos terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, asociado con el excipiente, vehículo o diluyente farmacéutico requerido. Los ejemplos de formas de dosis unitarias incluyen ampollas y jeringas y comprimidos o cápsulas envasados individualmente. Las formas de dosis unitarias se pueden administrar en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosis múltiples es una pluralidad de formas de dosis unitarias idénticas envasadas en un solo recipiente para administrar en forma de dosis unitarias separadas. Los ejemplos de dosis múltiples incluyen viales, frascos de comprimidos o cápsulas o frascos de 0,57 litros o 4,54 litros (galones). Por lo tanto, la forma de dosis múltiples es un múltiplo de dosis unitarias que no están separadas en el envasado.

También se pueden preparar preparaciones de liberación sostenida. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el compuesto proporcionado en la presente memoria, 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, copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato de etilo, copolímeros de etileno-acetato de vinilo no degradables, ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida), y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico. Aunque los polímeros tales como el etileno-acetato de vinilo y ácido láctico-ácido glicólico permiten la liberación de moléculas a lo largo de 100 días, algunos hidrogeles liberan proteínas durante periodos de tiempo más cortos. Cuando el compuesto encapsulado permanece en el cuerpo durante un periodo de tiempo largo, se pueden desnaturalizar o agregar como resultado de la exposición a la humedad a 37ºC, dando como resultado una pérdida de actividad biológica y posibles cambios en su estructura. Se pueden concebir estrategias razonables para la estabilización, dependiendo del mecanismo de acción implicado. Por ejemplo, si se descubre que el mecanismo de agregación es la formación de enlace intermolecular S—S por intercambio tio-disulfuro, se puede lograr la estabilización modificando restos sulfhidrilo, liofilizando a partir de soluciones ácidas, controlando el contenido de humedad, usando aditivos adecuados y desarrollando composiciones de matrices poliméricas específicas.

Se pueden preparar formas farmacéuticas o composiciones que contienen el principio activo en el intervalo de 0,005% a 100% con el resto compuesto de vehículo no tóxico. Para la administración oral, una composición no tóxica farmacéuticamente aceptable está formada por la incorporación de cualquiera de los excipientes usados normalmente, tales como, por ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato magnésico, talco, derivados de celulosa, croscarmelosa sódica, glucosa, sacarosa, carbonato magnésico o sacarina sódica. Dichas composiciones incluyen soluciones, suspensiones, comprimidos, cápsulas, polvos y formulaciones de liberación sostenida, tales como, pero no limitado a implantes y sistemas de suministro microencapsulados, y polímeros biocompatibles, biodegradables, tales como colágeno, etileno-acetato de vinilo, polianhídridos, poli(ácido glicólico, poliortoésteres, poli(ácido láctico) y otros. Los métodos de preparación de estas composiciones son conocidos para los expertos en la materia. Las composiciones contempladas pueden contener aproximadamente 0,001%-100% de principio activo, en algunas realizaciones, aproximadamente 0,1-85%, típicamente aproximadamente 75-95%.

Los compuestos activos o derivados farmacéuticamente activos se pueden preparar con vehículos que protegen el compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tales como formulaciones o recubrimientos de liberación con el tiempo.

Las composiciones pueden incluir otros compuestos activos para obtener las combinaciones de propiedades deseadas. Los compuestos proporcionados en la presente memoria, o sus derivados farmacéuticamente aceptables como se describen en la presente memoria, también se pueden administrar ventajosamente para fines terapéuticos o profilácticos junto con otro agente farmacológico que se sepa en la técnica general que tiene valor en el tratamiento de una o más de las enfermedades o afecciones médicas mencionadas en lo que antecede, tales como enfermedades mediadas por las quinasas CSF1R, FLT3, KIT y/o PDGFRβ. Debe entenderse que dicha terapia de combinación constituye un aspecto adicional de las composiciones y métodos de tratamiento proporcionados en la presente memoria.

1. Composiciones para administración oral

Las formas farmacéuticas orales son sólidas, geles o líquidos. Las formas farmacéuticas sólidas son comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Los tipos de comprimidos orales incluyen pastillas comprimidas masticables y comprimidos que pueden tener recubrimiento entérico, recubrimiento con azúcar o recubrimiento de película. Las cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina dura o blanda, mientras que los gránulos y polvos se pueden proporcionar en forma no efervescente o efervescente con la combinación de los otros ingredientes conocidos para los expertos en la técnica.

En algunas realizaciones, las formulaciones son formas farmacéuticas sólidas, tales como cápsulas o comprimidos. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas para chupar y similares, pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante; un diluyente; un agente disgregante; un lubricante; un deslizante; un agente edulcorante; y un agente aromatizante.

Los ejemplos de aglutinantes incluyen celulosa microcristalina, goma de tragacanto, solución de glucosa, mucílago de goma arábiga, solución de gelatina; sacarosa y pasta de almidón. Los lubricantes incluyen talco, almidón, estearato magnésico o de calcio, licopodio y ácido esteárico. Los diluyentes incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, caolín, sal, manitol y fosfato dicálcico. Los deslizantes incluyen, pero no se limitan a dióxido de silicio coloidal. Los agentes disgregantes incluyen croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, ácido algínico, almidón de maíz, almidón de patata, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetilcelulosa. Los agentes colorantes incluyen, por ejemplo, cualquiera de los colorantes FD y C solubles en agua certificados aprobados, mezclas de los mismos; colorantes FD y C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol y agentes edulcorantes artificiales tales como sacarina y cualquier número de agentes aromatizantes secados por atomización. Los agentes aromatizantes incluyen aromatizantes extraídos de plantas tales como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación agradable, tales como, pero no limitado a menta piperita y salicilato de metilo. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monolaurato de dietilenglicol y éter laurílico polioxietilénico. Los recubrimientos-eméticos incluyen ácidos grasos, grasas, ceras, laca, laca amoniacada y ftalatos-acetatos de celulosa. Los recubrimientos de película incluyen hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol 4000 y acetato-ftalato de celulosa.

Si se desea la administración oral, el compuesto se podría proporcionar en una composición que lo proteja del entorno ácido del estómago. Por ejemplo, la composición se puede formular en un recubrimiento entérico que mantiene su integridad en el estómago y libera el compuesto activo en el intestino. La composición también se puede formular en combinación con un antiácido y otros de dichos ingredientes.

Cuando la forma farmacéutica unitaria es una cápsula, puede contener, además del material del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso. Además, las formas farmacéuticas unitarias pueden contener diferentes materiales que modifican la forma física de la dosis unitaria, por ejemplo, recubrimientos de azúcar y otros agentes entéricos. Los compuestos también se pueden administrar como un componente de un elixir, suspensión jarabe, oblea, pulverizador, goma de mascar o similares. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como un agente edulcorante y algunos conservantes, tintes y colorantes y agentes saborizantes.

Los materiales activos también se pueden mezclar con otros materiales activos que no deterioren la acción deseada, o con materiales que complementen la acción deseada, tales como antiácidos, bloqueantes H2 y diuréticos. El principio activo es un compuesto o su derivado farmacéuticamente aceptable como se describe en la presente memoria. Se pueden incluir concentraciones mayores, de hasta aproximadamente 98% en peso del principio activo.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluidos en comprimidos son aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes saborizantes y agentes humectantes. Los comprimidos con recubrimiento entérico, debido al recubrimiento entérico, resisten la acción del ácido del estómago y se disuelven o disgregan en los intestinos neutros o alcalinos. Los comprimidos recubiertos con azúcar se comprimen en comprimidos a los que se aplican diferentes capas de sustancias farmacéuticamente aceptables. Los comprimidos recubiertos con película son comprimidos prensados que se han recubierto con un polímero u otro recubrimiento adecuado. Los comprimidos prensados múltiples son comprimidos prensados hechos por más de un ciclo de compresión, usando sustancias farmacéuticamente aceptables previamente mencionadas. También se pueden usar agentes colorantes en las formas farmacéuticas anteriores. Los agentes saborizantes y edulcorantes se usan en comprimidos prensados, comprimidos recubiertos con azúcar, de prensado múltiple y masticables. Los agentes saborizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos masticables y pastillas.

Las formas farmacéuticas orales líquidas incluyen soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes. Las soluciones acuosas incluyen, por ejemplo, elixires y jarabes. Las emulsiones son de aceite en agua o de agua en aceite.

Los elixires son preparaciones hidroalcohólicas, edulcoradas, transparentes. Los vehículos farmacéuticamente aceptables usados en los elixires incluyen disolventes. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y pueden contener un conservante. Una emulsión es un sistema de dos fases en el que un líquido se dispersa en forma de pequeños glóbulos por otro líquido. Los vehículos farmacéuticamente aceptables usados en emulsiones son líquidos no acuosos, agentes emulsionantes y conservantes. Las suspensiones usan agentes de suspensión y conservantes farmacéuticamente aceptables. Las sustancias farmacéuticamente aceptables usadas en gránulos no efervescentes, para reconstituir en una forma farmacéutica oral líquida, incluyen diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Las sustancias farmacéuticamente aceptables usadas en los gránulos efervescentes, para reconstituir en formas farmacéuticas orales líquidas, incluyen ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono. Se usan agentes colorantes y de sabor en todas las formas farmacéuticas anteriores.

Los disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los ejemplos de conservantes incluyen glicerina, metil y propilparabenos, ácido benzoico, benzoato sódico y alcohol. Los ejemplos de líquidos no acuosos usados en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ejemplos de agentes emulsionantes incluyen gelatina, goma arábiga, tragacanto, bentonita, y tensioactivos tales como monooleato de polioxietilensorbitán. Los agentes de suspensión incluyen carboximetilcelulosa sódica, pectina, tragacanto, Veegum y goma arábiga. Los diluyentes incluyen lactosa y sacarosa. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, jarabes, glicerina y agentes edulcorantes artificiales tales como sacarina. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y éter laurílico polioxietilénico. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato sódico y carbonato sódico. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes FD y C solubles en agua certificados aprobados, y sus mezclas. Los agentes de sabor incluyen aromas naturales extraídos de plantas tales como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable.

Para una forma farmacéutica sólida, la solución o suspensión, por ejemplo en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos, se encapsula en una cápsula de gelatina. Para una forma farmacéutica líquida, la solución, por ejemplo, en un polietilenglicol, se puede diluir con una cantidad suficiente de un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, p. ej., agua, para medir fácilmente para la administración.

Alternativamente, se pueden preparar formulaciones orales líquidas o semisólidas disolviendo o dispersando el compuesto activo o sal en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos y ésteres de propilenglicol (p. ej., carbonato de propileno) y otros de dichos vehículos, y encapsulando estas soluciones o suspensiones en cubiertas de cápsula de gelatina dura o blanda. Otras formulaciones útiles incluyen, pero no se limitan a las que contienen un compuesto proporcionado en la presente memoria, un mono- o polialquilenglicol dialquilado, incluyendo, pero no limitado a 1,2-dimetoximetano, diglima, trilgima, tetraglima, éter dimetílico de propilenglicol 350, éter dimetílico de propilenglicol 550, éter dimetílico de propilenglicol 750, en donde 350, 550 y 750 se refiere al peso molecular medio aproximado del propilenglicol, y uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroxicumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

otras formulaciones incluyen, pero no se limitan a soluciones alcohólicas acuosas que incluyen un acetal farmacéuticamente aceptable. Los alcoholes usados en estas formulaciones son cualesquiera disolventes miscibles con agua farmacéuticamente aceptables que tienen uno o más grupos hidroxilo, incluyendo, pero no limitado a propilenglicol y etanol. Los acetales incluyen, pero no se limitan a acetales de di(alquilo inferior) de aldehídos de alquilo inferior tales como acetal dietílico de acetaldehído.

En todas las realizaciones, las formulaciones de comprimidos y cápsulas se puede recubrir como conocen los expertos en la técnica, con el fin de modificar o mantener la disolución del principio activo. Por lo tanto, por ejemplo, se pueden recubrir con un recubrimiento entérico digerible convencional, tal como salicilato de fenilo, ceras y acetato-ftalato de celulosa.

2. Preparaciones inyectables, soluciones y emulsiones,

La administración parenteral, caracterizada en general por inyección por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa, también está contemplada en la presente memoria. Las preparaciones inyectables se pueden preparar en formas convencionales, como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para la solución o suspensión en líquido antes de inyección, o como emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol o etanol. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas que se van a administrar también pueden contener cantidades minoritarias de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes de tamponamiento del pH, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, y otros de dichos agentes, tales como por ejemplo, acetato sódico, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas. En una realización, la composición se administra como una solución acuosa con hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) como un excipiente. En una realización, la solución acuosa contiene de aproximadamente 1% a aproximadamente 50% de HPBCD. En una realización, la solución acuosa contiene aproximadamente 1%, 3%, 5%, 10% o aproximadamente 20% de HPBCD

La implantación de un sistema de liberación lenta o liberación sostenida, de modo que se mantenga un nivel constante de dosis, también está contemplada en la presente memoria. Brevemente, un compuesto proporcionado en la presente memoria se dispersa en una matriz interior sólida, p. ej. poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), poli(cloruro de vinilo) plastificado o no plastificado, nailón plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato-silicona, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles o ésteres de ácido acrílico y ácido metacrílico, colágeno, poli(alcohol vinílico) reticulado y poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado reticulado, que está rodeada por una membrana polimérica externa, p. ej., polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, poli(tereftalato de etileno) ionómero, cauchos de butilo, cauchos de epiclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol

vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en fluidos corporales. El compuesto se difunde por la membrana polimérica externa en una etapa que controla la velocidad de liberación. El porcentaje de compuesto activo contenido en dichas composiciones parenterales depende mucho de la naturaleza específica del mismo, así como de la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto.

La administración parenteral de las composiciones incluye las administraciones intravenosa, subcutánea e intramuscular. Las preparaciones para la administración parenteral incluyen soluciones estériles listas para inyección, productos solubles secos estériles, tales como polvos liofilizados, listos para combinar con un disolvente justo antes de usar, incluyendo comprimidos hipodérmicos, suspensiones estériles listas para inyección, productos insolubles secos estériles listos para combinar con un vehículo justo antes de usar y emulsiones estériles. Las soluciones pueden ser acuosas o no acuosas.

Si se administran por vía intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS), y soluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes tales como glucosa, polietilenglicol y polipropilenglicol y sus mezclas.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables usados en preparaciones parenterales incluyen vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, tampones, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes o quelantes y otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de vehículos acuosos incluyen inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, inyección de dextrosa y Ringer lactato. Los vehículos parenterales no acuosos incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo y aceite de cacahuete. Se deben añadir agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas a las preparaciones parenterales envasadas en envases de múltiples dosis, que incluyen fenoles o cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres de metilo y propilo del ácido p-hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio. Los agentes isotónicos cloruro sódico y dextrosa. Los tampones incluyen fosfato y citrato. Los antioxidantes incluyen bisulfato sódico. Los anestésicos locales incluyen hidrocloruro de procaína. Los agentes de suspensión y dispersión incluyen carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes incluyen polisorbato 80 (TWEEN® 80). Un agente secuestrante o quelante de iones metálicos incluye EDTA. Los vehículos farmacéuticos también incluyen alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscibles con el agua, e hidróxido sódico, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para ajuste del pH.

La concentración del compuesto farmacéuticamente activo se ajusta de modo que una inyección proporciona una cantidad eficaz para producir el efecto farmacológico deseado. La dosis exacta depende de la edad, peso y afección del paciente o animal como se sabe en la técnica.

Las preparaciones parenterales de dosis unitarias se envasan en una ampolla, un vial o una jeringa con una aguja. Todas las preparaciones para administración parenteral deben ser estériles, como se conoce y se practica en la técnica.

De forma ilustrativa, la infusión intravenosa o intraarterial de una solución acuosa estéril que contiene un compuesto activo es un modo de administración eficaz. Otra realización es una solución o suspensión acuosa u oleosa estéril que contiene un material activo inyectado según sea necesario para producir el efecto farmacológico deseado.

Las preparaciones inyectables se diseñan para la administración sistémica y local. Típicamente una dosis terapéuticamente eficaz se formula para que contenga una concentración de al menos aproximadamente 0,1% en p/p hasta aproximadamente 90% en p/p o más, tal como más de 1% en p/p del compuesto activo para el tejido o tejidos tratados. El principio activo se puede administrar de una vez, o se puede dividir en una serie de dosis más pequeñas para administrar a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosis precisa y duración del tratamiento es una función del tejido que se va a tratar y se pueden determinar empíricamente usando protocolos de ensayo conocidos o por extrapolación a partir de datos de ensayo in vivo o in vitro. Debe observarse que las concentraciones y valores de dosis también pueden variar con la edad del individuo tratado. Debe entenderse además que para cualquier sujeto particular, deben ajustarse posologías específicas a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones, y que los intervalos de concentración expuestos en la presente memoria son solo de ejemplo y no se pretende que limiten el alcance o práctica de las formulaciones reivindicadas.

Los compuestos se pueden suspender en forma micronizada u otra forma adecuada o se pueden derivatizar para producir un producto activo más soluble o para producir un profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de una serie de factores, incluyendo el modo previsto de administración y la solubilidad del compuesto en el excipiente o vehículo seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para mejorar los síntomas o la afección y se pueden determinar empíricamente.

3. Polvos liofilizados

También son de interés en la presente memoria polvos liofilizados, que se pueden reconstituir para la administración como soluciones, emulsiones y otras mezclas. También se pueden reconstituir y formular como sólidos o geles.

El polvo liofilizado estéril se prepara disolviendo un compuesto proporcionado en la presente memoria, o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, en un disolvente adecuado. El disolvente puede contener un excipiente que mejora la estabilidad u otro componente farmacológico del polvo o solución reconstituida, preparada a partir del polvo. Los excipientes que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a dextrosa, sorbital, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa, hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) u otro agente adecuado. El disolvente puede contener también un tampón tal como citrato, fosfato sódico o potásico u otros tampones que conoce el experto en la materia, típicamente, a aproximadamente pH neutro. La posterior filtración estéril de la solución seguida de liofilización en condiciones convencionales conocidas para los expertos en la materia, proporciona la formulación deseada. En general, la solución resultante se distribuirá en viales para la liofilización. Cada vial contendrá una sola dosis (10-1000 mg, 100-500 mg, 10-500 mg, 50-250 mg o 25-100 mg) o múltiples dosis del compuesto. El polvo liofilizado se puede almacenar en condiciones adecuadas, tal como de aproximadamente 4ºC a temperatura ambiente.

La reconstitución de este polvo liofilizado con agua para inyección proporciona una formulación para usar en administración parenteral. Para la reconstitución se añaden aproximadamente 1-50 mg, aproximadamente 5-35 mg, o aproximadamente 9-30 mg de polvo liofilizado, por ml de agua estéril u otro vehículo adecuado. La cantidad precisa depende del compuesto seleccionado. Dicha cantidad se puede determinar empíricamente.

4. Administración tópica

Las mezclas tópicas se preparan como se describe para la administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsiones o similares, y se formulan como cremas, geles, pomadas, emulsiones, soluciones, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, aerosoles, irrigaciones, pulverizaciones, supositorios, vendajes, parches dérmicos o cualesquiera otras formulaciones adecuadas para la administración tópica.

Los compuestos o sus derivados farmacéuticamente aceptables se pueden formular como aerosoles para aplicación tópica, tal como por inhalación. Estas formulaciones para administrar en el tracto respiratorio pueden ser en forma de un aerosol o solución para un nebulizador, o como un polvo microfino para insuflación, solo o en combinación con un excipiente inerte tal como lactosa. En dicho caso, las partículas de la formulación típicamente tendrán diámetros de menos de 50 micrómetros o menos de 10 micrómetros.

Los compuestos se pueden formular para aplicación local o tópica, tal como para aplicación tópica en la piel y membranas mucosas, tales como en el ojo, en forma de geles, cremas y lociones y para aplicación en el ojo o para aplicación intracisternal o intraespinal. La administración tópica está contemplada para el suministro transdérmico y también para la administración en los ojos o mucosa, o para terapias de inhalación. También se pueden administrar soluciones nasales del compuesto activo solo o en combinación con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

Estas soluciones, en particular las previstas para uso oftálmico, se pueden formular como soluciones isotónicas al 0,01%-10%, pH aproximadamente 5-7, con sales adecuadas.

5. Composiciones para otras vías de administración

También están contempladas en la presente memoria otras vías de administración, tales como la aplicación tópica, parches transdérmicos y administración rectal.

Por ejemplo, las formas farmacéuticas para administración rectal son supositorios rectales, cápsulas y comprimidos para efecto sistémico. Los supositorios rectales que se usan en la presente memoria indican cuerpos sólidos para inserción en el recto que se funden o ablandan a la temperatura corporal liberando uno o más ingredientes farmacológica o terapéuticamente activos. Las sustancias farmacéuticamente aceptables usadas en supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para elevar el punto de fusión. Los ejemplos de bases incluyen manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, Carbowax (polioxietilenglicol) y mezclas adecuadas de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos. Se pueden usar combinaciones de diferentes bases. Los agentes para aumentar el punto de fusión de los supositorios incluyen esperma de ballena y cera. Los supositorios rectales se pueden preparar por el método de compresión o por moldeo. El peso típico de un supositorio rectal es aproximadamente de 2 a 3 g.

Los comprimidos y cápsulas para administración rectal se fabrican usando la misma sustancia farmacéuticamente aceptable y por los mismos métodos que para las formulaciones para la administración oral.

6. Composiciones de liberación sostenida

Los principios activos proporcionados en la presente memoria se pueden administrar por medios de liberación controlada o mediante dispositivos de suministro que son bien conocidos para los expertos en la técnica. Los

ejemplos incluyen, pero no se limitan, los descritos en las patentes de EE.UU. nº 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556, 5.639.480, 5.733.566, 5.739.108, 5.891.474, 5.922.356, 5.972.891, 5.980.945, 5.993.855, 6.045.830, 6.087.324, 6.113.943, 6.197.350, 6.248.363, 6.264.970, 6.267.981, 6.376.461, 6.419.961, 6.589.548, 6.613.358, 6.699.500 y 6.740.634. Dichas formas farmacéuticas se pueden usar para proporcionar liberación lenta o controlada de uno o más principios activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices de polímeros, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos de multicapas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos, para proporcionar el perfil de liberación deseado en diferentes proporciones. Las formulaciones de liberación controlada adecuada conocidas para los expertos en la técnica, incluyendo las descritas en la presente memoria, se pueden seleccionar fácilmente para usar con los principios activos proporcionados en la presente memoria.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común de mejora de la terapia con fármacos frente a la conseguida mediante sus homólogos no controlados. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de forma óptima en el tratamiento médico se caracteriza por el uso mínimo de fármaco para curar o controlar la afección en una cantidad de tiempo mínima. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen la actividad prolongada del fármaco, menos frecuencia de administración, y mayor observancia del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada se pueden usar para afectar al tiempo de inicio de la acción u otras características, tales como los niveles de fármaco en la sangre, y por lo tanto pueden afectar a la aparición de efectos secundarios (p. ej., adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (principio activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado, y libera gradual y continuamente otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Con el fin de mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe ser liberado de la forma farmacéutica a una velocidad que sustituirá la cantidad de fármaco que está siendo metabolizada y excretada por el cuerpo. La liberación controlada de un principio activo se puede estimular con diferentes condiciones que incluyen, pero no se limitan al pH, enzimas, agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

En algunas realizaciones, el agente se puede administrar usando infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas, u otros modos de administración. En una realización, se puede usar una bomba. En otra realización, se pueden usar materiales poliméricos. En otra realización más, se puede colocar un sistema de liberación controlada cerca del objetivo terapéutico, es decir, requiriendo así solo una fracción de la dosis sistémica. En algunas realizaciones, se introduce un dispositivo de liberación controlada en un sujeto cerca del sitio de activación inmunitaria inadecuada o un tumor. El principio activo se puede dispersar en una matriz interior sólida, p. ej. poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), poli(cloruro de vinilo plastificado o no plastificado, nailón plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato-silicona, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles o ésteres de ácido acrílico y ácido metacrílico, colágeno, poli(alcohol vinílico) reticulado y poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado reticulado, que está rodeada por una membrana polimérica externa, p. ej., polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, poli(tereftalato de etileno) ionómero, cauchos de butilo, cauchos de epiclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en fluidos corporales. El principio activo entonces se difunde entonces por la membrana polimérica externa en una etapa que controla la velocidad de liberación. El porcentaje de principio activo contenido en dichas composiciones parenterales depende mucho de la naturaleza específica del mismo, así como de las necesidades del sujeto.

7. Formulaciones dirigidas

Los compuestos proporcionados en la presente memoria, o sus derivados farmacéuticamente aceptables, también se pueden formular para ser dirigidos a un tejido particular, receptor u otra zona del cuerpo del sujeto que se va a tratar. Muchos de dichos métodos de direccionamiento son bien conocidos para los expertos en la técnica. Todos dichos métodos de direccionamiento están contemplados en la presente memoria para usar en las presentes composiciones. Para ejemplos no limitantes de métodos de direccionamiento, véase, p. ej., las patentes de EE.UU. nº 6.316.652, 6.274.552, 6.271.359, 6.253.872, 6.139.865, 6.131.570, 6.120.751, 6.071.495, 6.060.082, 6.048.736, 6.039.975, 6.004.534, 5.985.307, 5.972.366, 5.900.252, 5.840.674, 5.759.542 y 5.709.874.

En una realización, también pueden ser adecuadas suspensiones liposomales, incluyendo liposomas dirigidos a tejido, tales como liposomas dirigidos a tumor, como vehículos farmacéuticamente aceptables. Estos se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. Brevemente, se pueden formar liposomas tales como vesículas multilamelares (MLV) secando fosfatidilcolina de huevo y fosfatidilserina de cerebro (relación molar 7:3) dentro de un matraz. Se añade una solución de un compuesto proporcionado en la presente memoria en solución salina tamponada con fosfato que carece de cationes divalentes (PBS) y el matraz se agita

hasta que se dispersa la película lipídica. Las vesículas resultantes se lavan para separar el compuesto no encapsulado, se sedimentan por centrifugación y después se vuelven a suspender en PBS.

D. Evaluación de la actividad de los compuestos

Están disponibles procedimientos fisiológicos, farmacológicos y bioquímicos convencionales para el ensayo de compuestos para identificar los que tienen actividades biológicas que modular la actividad de las quinasas CSF1R, FLT3, KIT y/o PDGFRβ.

Dichos ensayos incluyen, por ejemplo, ensayos bioquímicos tales como ensayos de unión, ensayos de incorporación de radiactividad, así como una variedad de ensayos basados en células.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se ensayan en un ensayo de proliferación de células M-NFS-60 para determinar su potencia celular contra el CSF1R. Las M-NFS-60 son células monocíticas de ratón que dependen de la unión del ligando M-CSF a su receptor, CSF1R, para proliferar. La inhibición de la actividad de quinasa del CSF1R producirá menos crecimiento y/o muerte celular. Este ensayo evalúa la potencia de los compuestos como inhibidores de CSF1R, midiendo la reducción del reactivo azul Alamar por las células viables. Se describe un ensayo de ejemplo en la sección de ejemplos.

En algunas realizaciones, se llevaron a cabo ensayos de unión de competición como se describe en Fabian et al., *Nature Biotechnology* 2005, 23,329-336.

En una realización, se encontró que los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen Kd de aproximadamente o menores de aproximadamente 150 nM contra la FLT3 quinasa. En una realización, los compuestos proporcionados tienen Kd de aproximadamente 1 nM o menos, 3 nM o menos, 5 nM o menos, 0,1-2 nM, 2-5 nM, 5-10nM, 10-25nM, 25-50 nM, o 50-150 nM, contra la FLT3 quinasa. En una realización, los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen Kd de menos de aproximadamente 50, 25, 10, 5, 4, 3, 2, o 1 nM contra la FLT3 quinasa. En otra realización, los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen Kd de aproximadamente o menos de aproximadamente 5 nM, 3 nM o 1 nM contra la FLT3 quinasa.

En una realización, se encontró que los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen Kd de aproximadamente o menores de aproximadamente 50 nM contra la KIT quinasa. En una realización, los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen Kd de aproximadamente 1 nM o menos, 3 nM o menos, 0,1-2 nM, 2-5 nM, 5-10 nM, o 10-25 M, contra la KIT quinasa. En una realización, los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen Kd de menos de aproximadamente 10, 5, 4, 3, 2 o 1 nM contra la KIT quinasa. En otra realización, los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen Kd de aproximadamente o menos de aproximadamente 5 nM, 3 nM o 1 nM contra la KIT quinasa.

En una realización, se encontró que los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen Kd de aproximadamente o menos de aproximadamente 100 nM o 50 nM contra la PDGFRβ quinasa. En una realización, los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen Kd de aproximadamente 1 nM o menos, 3 nM o menos, 0,1-2 nM, 2-5 nM, 5-10nM, o 10-25 M, contra la PDGFRβ quinasa. En una realización, los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen Kd de menos de aproximadamente 10, 5, 4, 3, 2 o 1 nM contra la PDGFRβ quinasa. En otra realización, los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen Kd de aproximadamente o menos de aproximadamente 5 nM, 3 nM o 1 nM contra la PDGFRβ quinasa.

En una realización, se encontró que los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen Kd de aproximadamente o menos de aproximadamente 1 μM contra la CSF1R quinasa. En una realización, se encontró que los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen Kd de menos de aproximadamente 1, 0,5, 0,1 o 0,01 μM contra la CSF1R quinasa. En una realización, se encontró que los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen Kd de menos de aproximadamente 300, 200, 100, 50, 10, 5, 4, 3, 2, o 1 nM contra la CSF1R quinasa. En otra realización, se encontró que los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen Kd de aproximadamente o menos de aproximadamente 5 nM, 3 nM o 1 nM contra la CSF1R quinasa.

E. Los compuestos de la invención y composiciones para usar en métodos de tratamiento, prevención o mejora

También se proporcionan en la presente memoria los compuestos y composiciones descritos, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezclas de estereoisómeros, mezcla racémica de estereoisómeros o sus profármacos, para usar en métodos de tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad o trastorno que es mediado o afectado de otra forma por la actividad de proteína quinasa o uno o más síntomas de enfermedades o trastornos que son mediados o afectados de otra forma por la actividad de proteína quinasa (véase, Krause y Van Etten, *N Engl J Med* (2005) 353(2): 172-187, Blume-Jensen y Hunter, *Nature* (2001) 411(17): 355-365 y Plowman et al., *DN&P*, 7:334-339 (1994)).

En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria los compuestos y composiciones de la invención para usar en el tratamiento de las siguientes enfermedades o trastornos:

1) carcinomas que incluyen carcinomas mediados por KIT y/o mediados por CSF1R, adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoescamoso, teratocarcinoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cerebro, carcinoma intracraneal, glioblastoma incluyendo glioblastoma mediado por PDGFR, glioblastoma multiforme incluyendo glioblastoma multiforme mediado por PDGFR, neuroblastoma, cáncer de la laringe, neoplasias endocrinas múltiples 2A y 2B (NEM 2A y NEM 2B) incluyendo NEM mediada por RET, cáncer de tiroides, incluyendo carcinoma tiroideo medular esporádico y familiar, carcinoma papilar tiroideo, carcinoma paratiroideo incluyendo cualquier carcinoma tiroideo mediado por RET, cáncer tiroideo folicular, cáncer anaplásico de tiroides, carcinoide bronquial, carcinoma de células en avena, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas mediado por flt-3 y/o Kit, cáncer de estómago/gástrico, cáncer gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), incluyendo GIST mediado por Kit y GIST mediado por PDGFRα, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, carcinoma de células de los islotes, cáncer hepático/hígado, metástasis al hígado, cáncer de vejiga, cáncer de células renales, incluyendo cáncer de células renales mediado por PDGFR, cánceres del tracto genitourinario, cáncer de ovario incluyendo cáncer de ovario mediado por PDGFR y/o cáncer de ovario mediado por CSF1R, cáncer de endometrio incluyendo cáncer de endometrio mediado por CSF1R, cáncer de cuello uterino, cáncer de mama, incluyendo cáncer de mama mediado por Flt-3 y/o mediado por PDGFR y/o mediado por CSF1R, cáncer de próstata incluyendo cáncer de próstata mediado por Kit, tumores de células germinales incluyendo tumores de células germinales mediadas por Kit, seminomas incluyendo seminomas mediados por Kit, disgerminomas, incluyendo disgerminomas mediados por Kit, melanoma incluyendo melanoma mediado por PDGFR, metástasis al hueso incluyendo metástasis al hueso mediada por CSF1R, tumores metastásicos incluyendo tumores metastásicos mediados por VEGFR y/o CSF1R, tumores del estroma, tumores neurodendocrinos, angiogénesis tumoral incluyendo angiogénesis tumoral mediada por VEGRR y/o mediada por CSF1R, tumores mesodérmicos mixtos;

2) sarcomas incluyendo sarcomas mediados por PDGFR, osteosarcoma, sarcoma osteogénico, cáncer óseo, glioma incluyendo glioma mediado por PDGFR y/o glioma mediado por CSF1R, astrocitoma, tumores vasculares incluyendo tumores vasculares mediados por VEGFR, sarcoma de Kaposi, carcinosarcoma, hemangiosarcomas incluyendo hemangiosarcomas mediados por VEGFR3, linfoangiosarcoma incluyendo linfoangiosarcoma mediado por VEGFR3;

3) tumores líquidos, mieloma, mieloma múltiple, leucemia, enfermedades mieloproliferativas (MPD), leucemia mieloide aguda (LMA) incluyendo leucemia mieloide aguda mediada por flt-3 y/o mediada por KIT y/o mediada por CSF1R, leucemias mieloides crónicas (LMC) incluyendo leucemia mieloide crónica mediada por flt-3 y/o mediada por PDGFR, leucemias mielodisplásicas incluyendo leucemia mielodisplásica mediada por Flt3, leucemia megacarioblástica aguda y leucemia megacarioblástica aguda mediada por CSF1R, síndrome mielodisplásico (MDS), incluyendo síndrome mielodisplásico mediado por flt-3 y/o mediado por KIT, síndrome hipereosinofílico idiopático (HES) incluyendo HES mediado por PDGFR, leucemia eosinofílica crónica (CEL) incluyendo CEL mediada por PDGFR, leucemia mielomonocítica crónica (CMML), leucemia mastocitos incluyendo leucemia de mastocitos mediada por Kit, o mastocitosis sistémica incluyendo mastocitosis sistémica mediada por Kit; y

4) linfoma, linfoma de Hodgkin, enfermedades linfoproliferativas, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemias linfoblásticas agudas de linfocitos B, leucemias linfoblásticas agudas de linfocitos T, leucemia de linfocitos citolíticos naturales (NK), linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, y linfoma de de linfocitos citolíticos naturales (NK), cualquiera de los cuales puede estar mediado por Flt-3 y/o mediado por PDGFR, histiocitosis de células de Langerhans incluyendo histiocitosis de células Langerhans mediada por CSF1R y mediada por Flt-3, tumores de mastocitos y la mastocitosis;

2) Enfermedades proliferativas no malignas; aterosclerosis incluyendo aterosclerosis mediada por CSF1R o aterosclerosis mediada por PDGFR, reestenosis después de angioplastia vascular incluyendo reestenosis mediada por PDGFR, y enfermedades fibroproliferativas tales como bronquiolitis obliterante y mielofibrosis idiopática, las cuales pueden ser ambas mediadas por PDGFR, fibrosis pulmonar y también obesidad y resistencia a la insulina inducida por obesidad, cualquiera de las cuales puede ser mediada por CSF1R.

5) Enfermedades inflamatorias o trastornos inmunitarios incluyendo enfermedades autoinmunes, que incluyen, pero no se limitan a rechazo de trasplante, enfermedad de injerto contra huésped, curación de heridas, enfermedad renal, esclerosis múltiple, tiroiditis, diabetes de tipo 1, sarcoidosis, rinitis alérgica, nefritis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad intestinal inflamatoria incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (CU), lupus eritematoso sistémico (LES), lupus eritematoso cutáneo (LEC), nefritis lúpica, nefritis glomerular, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis inflamatoria, osteoporosis, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma alérgico, espondilitis anquilosante, incluyendo cualquiera de las enfermedades mencionadas antes que son mediadas por flt-3 y/o mediadas por CSF1R y/o mediadas por KIT;

6) Enfermedades óseas incluyendo trastornos relacionados con la mineralización, formación y resorción del hueso, incluyendo, pero no limitado a osteoporosis, osteoporosis inducida por glucocorticoides, periodontitis, pérdida de hueso debida a terapia de cáncer, osteolisis periprostética, enfermedad de Paget, hipercalcemia, hipercalcemia tumoral maligna, osteomielitis y dolor óseo; y

7) Enfermedades infecciosas mediadas por patógenos víricos o bacterianos y septicemia, incluyendo septicemia mediada por KIT y/o mediada por CSF1R.

También se proporcionan compuestos y composiciones de la invención para usar en métodos de modulación de la actividad, o distribución subcelular, de quinasas en una célula, tejido u organismo entero. En una realización, se proporcionan en la presente memoria compuestos y composiciones de la invención para usar en métodos de modulación de la actividad de FLT3 en una célula, tejido u organismo entero. En una realización, se proporcionan en la presente memoria compuestos y composiciones de la invención para usar en métodos de modulación de la actividad de CSF1R en una célula, tejido u organismo entero. En una realización, se proporcionan en la presente memoria compuestos y composiciones de la invención para usar en métodos de modulación de la actividad de KIT en una célula, tejido u organismo entero.

En una realización, los compuestos y composiciones de la invención proporcionados en la presente memoria son para tratar la osteolisis asociada a tumor, osteoporosis incluyendo pérdida de hueso inducida por ovariectomía, fallo de implante ortopédico, inflamación renal y glomerulonefritis, rechazo de trasplante incluyendo aloinjertos renales y de médula ósea y xenoinjerto de piel, obesidad, enfermedad de Alzheimer e histiocitosis de células de Langerhans. En una realización, los compuestos y composiciones de la invención son para tratar trastornos dérmicos crónicos incluyendo la psoriasis.

En otra realización, se proporcionan en la presente memoria los compuestos y composiciones de la invención para usar para el tratamiento de la periodontitis, histiocitosis de células de Langerhans, osteoporosis, enfermedad ósea de Paget (PDB), pérdida de hueso debida a terapia para el cáncer, osteolisis periprostética, osteoporosis inducida por glucocorticoides, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis y/o artritis inflamatoria.

En una realización, se proporcionan en la presente memoria compuestos y composiciones de la invención para usar en métodos para el tratamiento de enfermedades óseas incluyendo trastornos relacionados con la mineralización, formación y resorción ósea, incluyendo pero no limitado a osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia, hipercalcemia tumoral maligna, osteolisis, osteomielitis y dolor óseo.

En una realización, se proporcionan en la presente memoria compuestos y composiciones de la invención para usar en métodos para el tratamiento de cánceres, incluyendo pero no limitados a tumores líquidos, cáncer de cabeza y cuello, (que se originan en labio, cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, laringe, nasofaringe, cavidad nasal y senos paranasales o glándulas salivales); cáncer de pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas; cánceres del tracto gastrointestinal, incluyendo el cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer anal, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, cáncer de las vías biliares extrahepáticas, cáncer de la ampolla de Vater; cáncer de mama; cánceres ginecológicos, incluyendo, cáncer de cuello uterino, cáncer del cuerpo uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar, cáncer de ovario, cáncer neoplasia trofoblástica gestacional; cáncer testicular; cánceres del tracto urinario, incluyendo, cáncer renal, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de la uretra; tumores neurológicos; tumores tenosinoviales de células gigantes, neoplasias endocrinas, incluyendo tumores carcinoides y células de los islotes, feocromocitoma, carcinoma de corteza suprarrenal, carcinoma paratiroideo y metástasis en glándulas endocrinas. En otra realización, los métodos proporcionados en la presente memoria son para el tratamiento de carcinoma, cáncer de mama, cáncer de ovario, metástasis óseas, osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia, hipercalcemia tumoral maligna, osteolisis, osteomielitis, dolor óseo, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa (CU), lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis lúpica, nefritis glomerular, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, osteoporosis, asma, asma alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), psoriasis, espondilitis anquilosante y esclerosis múltiple. En otra realización, proporcionada en la presente memoria son métodos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del ojo incluyendo conjuntivitis, uveítis, iritis, escleritis, blefaritis, meibomitis y neuritis óptica. En otra realización más, se proporcionan en la presente memoria métodos para tratar el glaucoma, la retinopatía diabética y la degeneración macular.

Ejemplos adicionales de cánceres son carcinoma de células basales; carcinoma de células escamosas; condrosarcoma (un cáncer que surge en las células del cartílago); condrosarcoma mesenquimal; sarcomas de tejidos blandos, incluyendo tumores malignos que pueden surgir en cualquiera de los tejidos del mesodermo (músculos, tendones, vasos que transportan la sangre o linfa, articulaciones y grasa); incluyen sarcomas de tejidos blandos; sarcoma alveolar de partes blandas, angiosarcoma, fibrosarcoma, leiomiosarcoma, liposarcoma, histiocitoma fibroso maligno, hemangiopericitoma, mesenquimoma, schwannoma, tumores neuroectodérmicos periféricos, rabdomiosarcoma, sarcoma sinovial; tumor trofoblástico gestacional (neoplasia maligna en la que los tejidos formados en el útero después de la concepción se vuelven cancerosos); linfoma de Hodgkin y cáncer de laringe.

En una realización, el cáncer es una leucemia. En una realización, la leucemia es leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda y leucemia mieloblástica aguda.

En otra realización, la leucemia es leucemia aguda. En una realización, la leucemia aguda es leucemia mieloide aguda (LMA). En una realización la leucemia mieloide aguda es LMA indiferenciada (M0), leucemia mieloblástica (M1), leucemia mieloblástica (M2), leucemia promielocítica (M3 o variante de M3 [M3V]), leucemia mielomonocítica (M4 o variante de M4 con eosinofilia [M4E]), leucemia monocítica (M5), eritroleucemia (M6), o leucemia megacarioblástica (M7). En otra realización, la leucemia mieloide aguda es LMA indiferenciada (M0). En otra realización más, la leucemia mieloide aguda es leucemia mieloblástica (M1). En otra realización más, la leucemia

mieloide aguda es leucemia mieloblástica (M2). En otra realización más, la leucemia mieloide aguda es leucemia promielocítica (M3 o variante de M3 [M3V]). En otra realización más, la leucemia mieloide aguda es leucemia mielomonocítica (M4 o variante de M4 con eosinofilia [M4E]). En otra realización más, la leucemia mieloide aguda es leucemia monocítica (M5). En otra realización más, la leucemia mieloide aguda es eritroleucemia (M6). En otra realización más, la leucemia mieloide aguda es leucemia megacarioblástica (M7). En otra realización más, la leucemia mieloide aguda es leucemia promielocítica.

En otra realización, la leucemia aguda es leucemia linfocítica aguda (LLA). En una realización, la leucemia linfocítica aguda es leucemia que se origina en los blastos de la médula ósea (linfocitos B), timo (linfocitos T), o ganglios linfáticos. La leucemia linfocítica aguda se clasifican de acuerdo con el Esquema de clasificación morfológica franco-americano-británico (FAB) como L1 - linfoblastos de aspecto maduro (linfocitos T o pre-linfocitos-B), L2 - linfoblastos inmaduros y pleomórficos (de diversas formas) (linfocitos T o pre-linfocitos-B), y L3 - linfoblastos (linfocitos B, células de Burkitt). En otra realización, la leucemia linfocítica aguda se origina en los blastos de la médula ósea (linfocitos B). En otra realización más, la leucemia linfocítica aguda se origina en el timo (linfocitos T). En otra realización más, la leucemia linfocítica aguda se origina en en los ganglios linfáticos. En otra realización más, la leucemia linfocítica aguda es de tipo L1 caracterizada por linfoblastos de aspecto maduro (linfocitos T o pre-linfocitos-B). En otra realización más, la leucemia linfocítica aguda es de tipo L2 caracterizada por linfoblastos inmaduros y pleomórficos (de diversas formas) (linfocitos T o pre-linfocitos-B). En otra realización más, la leucemia linfocítica aguda es tipo L3 caracterizada por linfoblastos (linfocitos B; células de Burkitt).

En otra realización más, la leucemia es leucemia de linfocitos T. En una realización, la leucemia de linfocitos T es leucemia de linfocitos T periféricos, leucemia linfoblástica de linfocitos T, leucemia de linfocitos T cutánea, y leucemia de linfocitos T del adulto. En otra realización, la leucemia de linfocitos T es leucemia de linfocitos T periféricos. En otra realización más, la leucemia de linfocitos T es leucemia de linfocitos T cutánea. En todavía otra realización, la leucemia de linfocitos T es leucemia de linfocitos T del adulto.

En otra realización más, la leucemia es Filadelfia positiva. En una realización la leucemia Filadelfia positiva es LMA Filadelfia positiva, incluyendo, pero no limitado a LMA indiferenciada (M0), leucemia mieloblástica (M1), leucemia mieloblástica (M2), leucemia promielocítica (M3 o variante de M3 [M3V]), leucemia mielomonocítica (M4 o variante de M4 con eosinofilia [M4E]), leucemia monocítica (M5), eritroleucemia (M6), o leucemia megacarioblástica (M7). En otra realización, la leucemia Filadelfia positiva es LLA Filadelfia positiva.

En otra realización más, la leucemia es resistente a fármacos. En otra realización más, el tumor del estroma gastrointestinal (GIST) es resistente a fármacos. En otra realización más, el melanoma es resistente a fármacos. En una realización, el sujeto ha desarrollado resistencia a fármacos contra la terapia antineoplásica.

Los cánceres que se van a tratar en la presente memoria pueden ser primarios o metastáticos. En una realización, el cáncer es un tumor metastásico sólido o transmitido por la sangre. En otra realización, el cáncer es cáncer de hueso metastásico.

También se proporcionan compuestos y composiciones de la invención para usar en métodos de modulación de la actividad, o distribución subcelular, de la CSFR1 quinasa en una célula, tejido u organismo entero, usando los compuestos y composiciones proporcionados en la presente memoria, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica de sus estereoisómeros.

El o los principios activos en una realización se administran en una cantidad suficiente para suministrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto activo con el fin de, p. ej., tratar las enfermedades descritas en la presente memoria, sin causar efectos tóxicos graves en un sujeto tratado.

Una dosis típica del compuesto puede estar en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día, más en general de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del receptor al día. Alternativamente, una dosis típica del compuesto puede estar en el intervalo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg. Se pueden usar dosis menores, por ejemplo, dosis de aproximadamente 0,5-100 mg, 0,5-10 mg, o 0,5-5 mg por kilogramo de peso corporal al día. Pueden ser útiles dosis incluso menores, y por lo tanto los intervalos pueden incluir de aproximadamente 0,1-0,5 mg/kg de peso corporal del receptor al día. El intervalo de dosis eficaz de los derivados farmacéuticamente aceptables se calcula basándose en el peso del compuesto original que se va a suministrar. Si el compuesto derivado presenta actividad por sí mismo, entonces las dosis eficaces se pueden calcular como antes usando el peso del derivado, o por otro medio conocido para los expertos en la técnica.

Los compuestos se administran convenientemente en unidades de cualquier forma farmacéutica adecuada, incluyendo, pero no limitado a una que contiene de aproximadamente 1 a 2000 mg, de aproximadamente 10 a 1000 mg, o de aproximadamente 25 a 700 mg de principio activo por forma farmacéutica unitaria. En una realización, la dosis unitaria se selecciona de 12, 18, 25, 27, 40, 50, 60, 90, 100, 135, 200, 250, 300, 400, 450, 500, 600, 675, 700, 800, 900 y 1000 mg. Por ejemplo, una dosis oral de aproximadamente 25 a 1000 mg normalmente es conveniente,

incluyendo en una o múltiples formas farmacéuticas de 10, 12, 18, 25, 27, 40, 50, 60, 90, 100, 135, 200, 250, 300, 400, 450, 500, 600, 675, 700, 800, 900 o 1000 mg. En algunas realizaciones, se pueden usar dosis menores, por ejemplo, de aproximadamente 10-100 o 1-50 mg. También están contempladas dosis de 0,1-50 mg, 0,1-20 mg, o 0,1-10 mg. Además, se pueden usar dosis menores en el caso de la administración por una vía no oral, como por ejemplo, por inyección o inhalación.

El principio activo se puede administrar en una vez, o se puede dividir en una serie de dosis menores para administrar a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosis precisa y la duración del tratamiento es una función de la enfermedad que se está tratando y se puede determinar empíricamente usando protocolos de ensayo conocidos o por extrapolación de datos de ensayo in vivo o in vitro. Hay que indicar que las concentraciones y valores de dosis también pueden variar con la gravedad de la afección que se va a aliviar. Hay que entender además que para cualquier sujeto particular, deben ajustarse los regímenes de dosis específicos a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentraciones expuestos en la presente memoria son solo de ejemplo y no se pretende que limiten el alcance o práctica de las composiciones reivindicadas.

En algunas realizaciones, el compuesto o composición proporcionado en la presente memoria se puede administrar como una sola dosis una vez al día (diaria) o como dosis divididas a lo largo de un día. En realizaciones particulares, el compuesto o composición se administra cuatro veces al día. En realizaciones particulares, el compuesto o composición se administra tres veces al día. En realizaciones particulares, el compuesto o composición se administra dos veces al día. En realizaciones particulares, el compuesto o composición se administra una vez al día.

La administración también puede ser continua (es decir, diaria durante días consecutivos o cada día) o intermitente. El término “intermitente” o “de forma intermitente” como se usa en la presente memoria se pretende que indique parar y empezar a intervalos regulares o irregulares. Por ejemplo, la administración intermitente del compuesto de fórmula I, puede ser administración durante 1 a 6 días a la semana o administración en días alternos.

En una realización, el compuesto o composición proporcionado en la presente memoria se administra de forma intermitente. En otra realización más, el compuesto o composición proporcionados en la presente memoria se administra de forma intermitente una vez por semana, dos veces por semana o tres veces por semana. En otra realización más, el compuesto o composición proporcionado en la presente memoria se administra una vez por semana. En otra realización, el compuesto o composición proporcionado en la presente memoria se administra dos veces por semana. En otra realización, el compuesto o composición proporcionado en la presente memoria se administra tres veces por semana. En una realización, el compuesto o composición proporcionado en la presente memoria se administra una vez al día de forma intermitente una vez por semana, dos veces por semana o tres veces por semana. En otra realización más, el compuesto o composición proporcionado en la presente memoria se administra una vez al día una vez por semana. En otra realización, el compuesto o composición proporcionado en la presente memoria se administra una vez al día dos veces por semana. En otra realización, el compuesto o composición proporcionado en la presente memoria se administra una vez al día tres veces por semana.

En una realización, el principio activo se administra para conseguir concentraciones plasmáticas máximas del compuesto activo de aproximadamente 0,02 a 20 µM, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5 µM o de aproximadamente 0,5 a 10 µM. Por ejemplo, esto se puede conseguir por inyección intravenosa de una solución de 0,1 a 5% del principio activo, opcionalmente en solución salina, o administrado como un bolo del principio activo. Debe entenderse que para cualquier sujeto particular, las posologías específicas deben ajustarse a lo largo del tiempo para satisfacer necesidades individuales, y variarán dependiendo de la absorción, inactivación y velocidades de excreción del fármaco. Las concentraciones expuestas aquí son de ejemplo solo y no se pretende que limiten el alcance o la práctica de la composición reivindicada. El principio activo se puede administrar todo de una vez, o se puede dividir en una serie de dosis menores para administrar a diferentes intervalos de tiempo.

La materia objeto se ha descrito de una forma ilustrativa, y debe entenderse que la terminología usada se pretende que esté en la naturaleza de la descripción más que de limitación. Por lo tanto, los expertos en la técnica apreciarán que condiciones tales como la elección del disolvente, temperatura de reacción, volúmenes, tiempo de reacción, pueden variar mientras que todavía se producen los compuestos deseados. Además, un experto en la técnica también apreciará que muchos de los reactivos proporcionados en los ejemplo se pueden sustituir por otros reactivos adecuados. Véase, p. ej. Smith & March, Advanced Organic Chemistry, 5ª ed. (2001).

F. Terapia de combinación

Además, los expertos en la técnica entenderán que los compuestos, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, proporcionados en la presente memoria, incluyendo composiciones y formulaciones que contienen estos compuestos, se pueden usar en una amplia variedad de terapias de combinación para tratar las afecciones y enfermedades descritas antes. Por lo tanto, también se contempla en la presente memoria el uso de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables proporcionadas en la presente memoria, en combinación con otros agentes farmacéuticos activos para el tratamiento de la enfermedad/afecciones descritas en la presente memoria.

En una realización, dichos agentes farmacéuticos adicionales incluyen sin limitación agentes antineoplásicos (incluyendo agentes quimioterapéuticos y agentes antiproliferativos), agentes antiinflamatorios, agentes inmunomoduladores o agentes inmunosupresores.

En algunas realizaciones, los agentes antineoplásicos incluyen antimetabolitos (p. ej., 5-fluoro-uracilo, citarabina, clofarabina, metotrexato, fludarabina y otros), agentes antimicrotúbulos (p. ej., alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina; taxanos tales como paclitaxel y docetaxel), agentes alquilantes (p. ej., ciclofosfamida, melfalán, carmustina, nitrosoureas tales como biscloroetilnitrosourea e hidroxiurea), agentes de platino (p. ej. cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, satraplatino y CI-973), antraciclinas (p. ej., doxrubicina y daunorubicina), antibióticos antitumorales (p. ej., mitomicina, idarubicina, adriamicina y daunomicina), inhibidores de topoisomerasa (p. ej., etopósido y camptotecinas), agentes antiangiogénesis (p. ej. Sutent®, sorafenib y Bevacizumab) o cualesquiera otros agentes citotóxicos, (p. ej. fosfato de estramustina, prednimustina), hormonas o agonistas, antagonistas, agonistas parciales o antagonistas parciales de hormonas, inhibidores de quinasa (tales como imatinib), y tratamiento con radiación.

En algunas realizaciones, los agentes antiinflamatorios incluyen inhibidores de metaloproteinasas de la matriz, inhibidores de citoquinas proinflamatorias (p.ej., moléculas anti-TNF, receptores de TNF solubles e IL1), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como inhibidores de la prostaglandina sintasa (p. ej. colina y salicilato de magnesio y ácido salicilsalicílico), inhibidores de COX-1 y COX-2, agonistas de receptores de glucocorticoides (p. ej., corticosteroides, metilprednisona, prednisona y cortisona) o antifolatos tales como metotrexato.

El compuesto o composición proporcionado en la presente memoria, o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, se puede administrar simultáneamente con, antes de o después de la administración de uno o más de los agentes anteriores.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto proporcionado en la presente memoria, o su sal farmacéuticamente aceptable, y uno o más de los agentes anteriores.

También se proporciona, en una realización, una terapia de combinación que trata o previene el inicio de los síntomas, o complicaciones asociadas del cáncer y enfermedades y trastornos relacionados, comprendiendo dicha terapia administrar a un sujeto que lo necesite, uno de los compuestos o composiciones descritos en la presente memoria, o sus sales farmacéuticamente aceptables, con uno o más agentes antineoplásicos. También se proporciona, en otra realización, una terapia de combinación que trata o previene el inicio de síntomas de la osteoporosis y enfermedades o trastornos relacionados, comprendiendo dicha terapia administrar a un sujeto que lo necesite, uno de los compuestos o composiciones descritos en la presente memoria, o sus sales farmacéuticamente aceptables, con uno o más agentes antiinflamatorios o inmunomoduladores. También se proporciona, en otra realización más, una terapia de combinación que trata o previene el inicio de síntomas de la artritis reumatoide y enfermedades o trastornos relacionados, comprendiendo dicha terapia administrar a un sujeto que lo necesite, uno de los compuestos o composiciones descritos en la presente memoria, o sus sales farmacéuticamente aceptables, con uno o más agentes antiinflamatorios o inmunomoduladores.

G. Preparación de compuestos

Los materiales de partida en los ejemplos de síntesis proporcionados en la presente memoria están disponibles en fuentes comerciales o por procedimientos de la bibliografía (p. ej., March Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, y Structure, (1992) 4ª Ed.; Wiley Interscience, New York). Todos los compuestos disponibles en el comercio se usaron sin más purificación salvo que se indique otra cosa. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protón (^{1}H) a 300 MHz, se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker Avance 300. Los picos significativos están tabulados y típicamente incluyen: número de protones y multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; s an., singlete ancho). Los desplazamientos químicos se dan como partes por millón (δ) respecto al tetrametilsilano. Los espectros de masas de baja resolución (MS) se obtuvieron por espectros de masa de ionización por electropulverización (ESI), que se registraron en un instrumento de HPLC/MS Shimadzu usando condiciones de fase inversa (acetonitrilo/agua, 0,05% de ácido acético). La HPLC de fase inversa preparativa se llevó a cabo típicamente usando un sistema de HPLC Varian equipado una columna de fase inversa Phenomenex de fenilhexilo, una Phenomenex Luna C18, o una Varian Pursuit Diphenyl; las condiciones de elución típicas usaban un gradiente que contiene una composición creciente de un codisolvente orgánico (HOAc/CH_3CN al 0,05% o HOAc/MeOH al 0,05%) a codisolvente acuoso (HOAc ac. al 0,05%). La cromatografía en gel de sílice se llevó a cabo manualmente, típicamente siguiendo el procedimiento publicado para la cromatografía ultrarrápida (Still et al. (1978) *J. Org. Chem.* 43:2923), o en un sistema automático (por ejemplo, Biotage SP instrument) usando columnas de gel de sílice preempaquetadas.

Se entiende que en la siguiente descripción, están permitidas combinaciones de sustituyentes y/o variables de las formulas representadas, solo si dichas contribuciones dan como resultado compuestos estables en condiciones convencionales.

Los expertos en la técnica apreciarán que en el procedimiento descrito a continuación, puede ser necesario proteger los grupos funcionales de los compuestos intermedios mediante grupos protectores adecuados. Dichos grupos

funcionales incluyen hidroxi, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxi incluyen trialquilsililo o diarilalquilsililo (p. ej., *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiranilo, bencilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen *t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R (donde R es alquilo, arilo o aralquilo), *p*-metoxibencilo, tritilo y similares. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o aralquilo.

Los grupos protectores se pueden añadir o eliminar de acuerdo con técnicas convencionales, que son bien conocidas para los expertos en la técnica y como se describe en la presente memoria. El uso de grupos protectores se describe con detalle en Green, T.W. y P.G.M. Wutz, *Protective Grupos in Organic Synthesis* (1991), 2ª Ed., Wiley-Interscience.

Un experto en la técnica puede determinar fácilmente que elecciones son posibles para cada sustituyente para las condiciones de reacción de cada esquema. Además, los sustituyentes se seleccionan de componentes como se indica en la memoria descriptiva en lo sucesivo, y se pueden unir a los materiales de partida, compuestos intermedios, y/o productos finales de acuerdo con los esquemas conocidos por los expertos en la técnica.

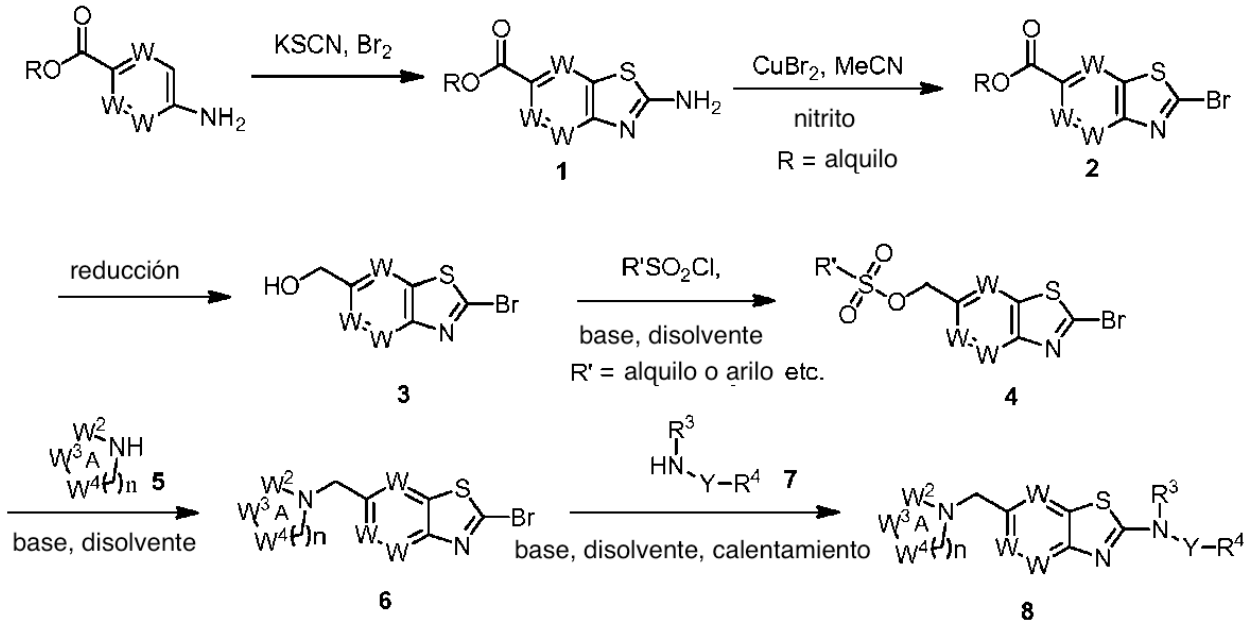
También será evidente que los compuestos proporcionados en la presente memoria podrían existir en forma de uno o más isómeros, es decir, isómeros E/Z, enantiómeros y/o diastereoisómeros.

Los compuestos de fórmula (I) en general se pueden preparar como se describe en los siguientes esquemas, salvo que se indique otra cosa, los diferentes sustituyentes son como se definen en otra parte en la presente memoria.

Se usan las abreviaturas y acrónimos convencionales como se definen en *J. Org. Chem.* 2007 72(1): 23A-24A, en la presente memoria. Otras abreviaturas y acrónimos usados en la presente memoria son como sigue:

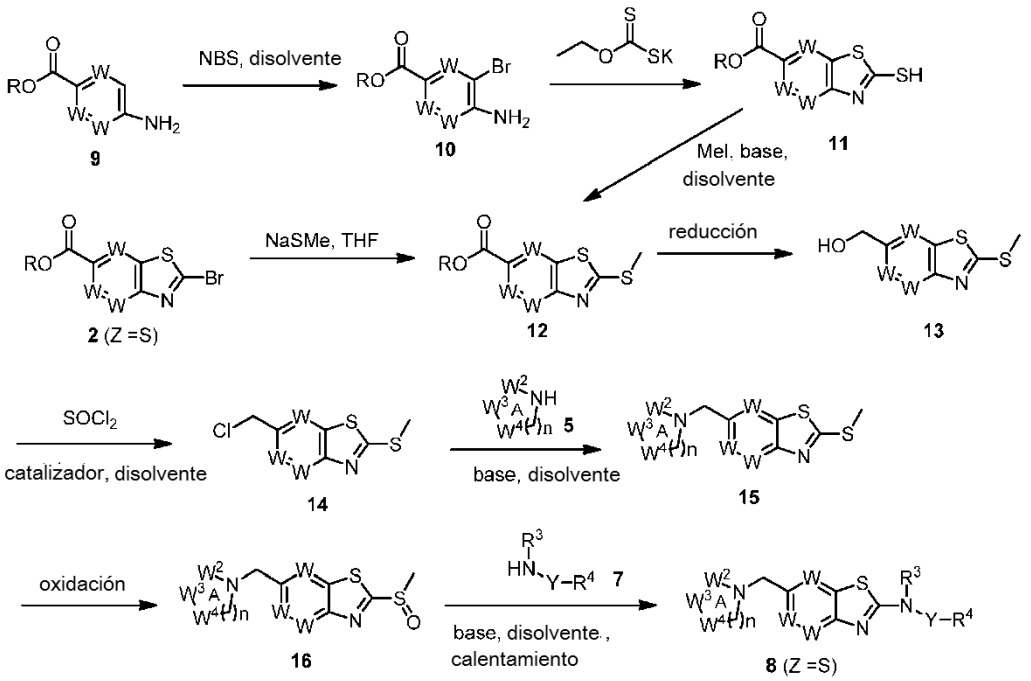
AcOH	ácido acético
DIEA	diisopropiletilamina
DCM	diclorometano
DMA	N,N-dimetilacetamida
EDCI	hidrocloruro de la N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1yl)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HOAc	ácido acético
LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
MeOH	metanol
t-BuOK	*terc*-butóxido potásico
TEA	trietilamina

Esquema 1: Síntesis general de compuestos de fórmula (I)



En un método ilustrativo, algunos compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de forma rutinaria de acuerdo con la ruta sintética resumida en el esquema 1. Los compuestos azoles 2-amino-sustituidos **1** están disponibles en el comercio o se pueden preparar a partir de los correspondientes 4-aminoarilcarboxilatos o 4-aminoheteroarilcarboxilatos usando procedimientos análogos a los descritos por Molinos-Gomez, et al. *Tetrahedron* 61, 9075 (2005). Las aminas **1** se pueden convertir en bromuros **2** en condiciones de Sandmeyer con una fuente de bromo tal como, pero no limitado a bromuro cúprico, usando un nitrito orgánico, tal como, pero no limitado a nitrito de *terc*-butilo o nitrito de isoamilo. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a MeCN. Los carboxilatos de **2** se pueden reducir para dar los alcoholes **3** usando un agente de reducción tal como, pero no limitado a DIBAL-H o $LiBH_4$, en un disolvente tal como, pero no limitado a, DCM o THF. Los alcoholes **3** se pueden convertir en sulfonatos **4** usando un agente de sulfonación tal como, pero no limitado a cloruro de metanosulfonilo o cloruro de *p*-toluenosulfonilo. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a, DCM o THF y promover con una base tal como, pero no limitado a TEA o piridina. La alquilación de los heteroarilos/heterociclilos **5** con el sulfonato **4** para dar los compuestos **6** se puede realizar en presencia de una base, tal como, pero no limitado a NaH o *t*-BuOK. La alquilación se puede llevar a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a DMF o THF, a temperatura elevada si es necesario. La regioquímica de la alquilación se puede discernir por examen cuidadoso del efecto nuclear Overhauser (NOE) bidimensional en la RMN de los productos. Los bromuros **6** se pueden tratar con la amina **7** en condiciones de sustitución nucleófila a temperatura elevada, en un disolvente tal como, pero no limitado a DMA o DMF, y promovida con una base tal como, pero no limitado a DIEA o TEA para dar los compuestos **8.**

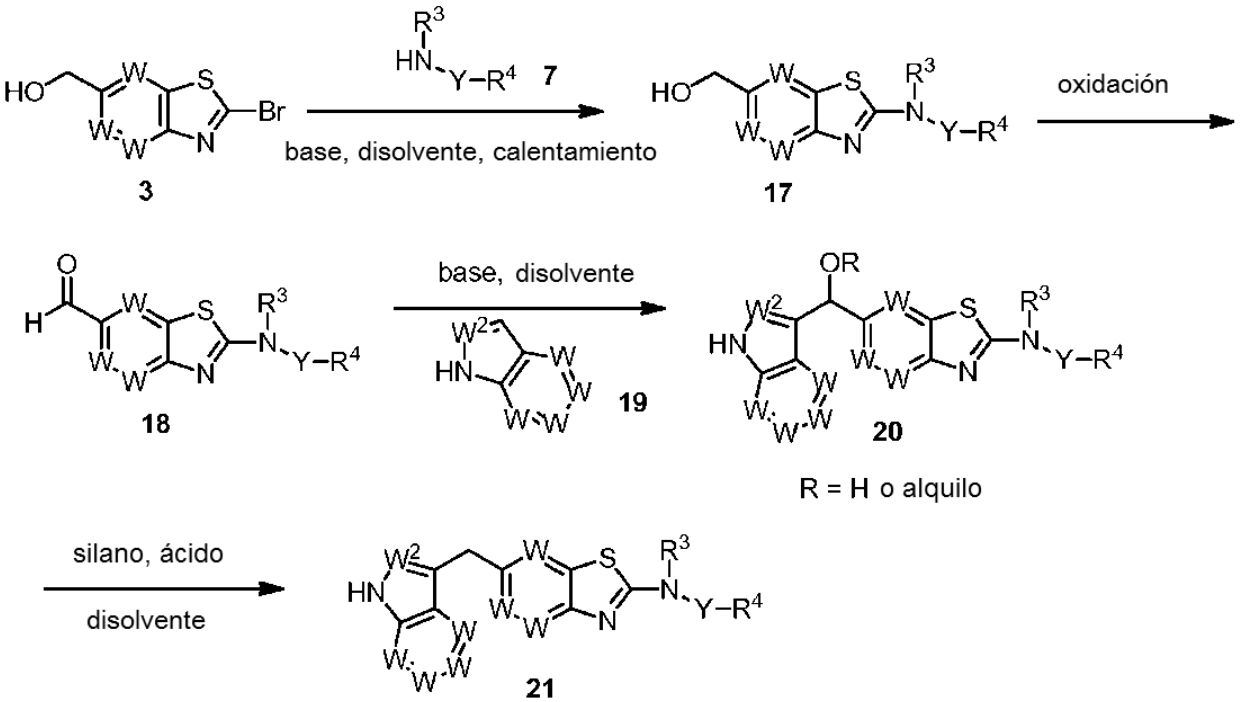
Esquema 2: Síntesis general de compuestos de fórmula (I)



En un método ilustrativo, algunos compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de forma rutinaria de acuerdo con la ruta sintética resumida en el esquema 2. Los compuestos de aminoarilo/heteroarilo **9** fácilmente disponibles se pueden convertir en los bromuros **10** con un agente de bromación tal como, pero no limitado a N-bromosuccimida o bromo. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a MeCN o DCM. La condensación de los bromuros **10** con *O*-etil-carbonoditioato potásico en un disolvente tal como, pero no limitado a DMF en condiciones de reflujo puede dar los compuestos mercaptanos **11**, que se pueden alquilar con yodometano para dar metilsulfuros **12.** La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a DMF o DMA y promovida con una base tal como, pero no limitado a K_2CO_3 o Cs_2CO_3 a temperatura elevada si es necesario. Alternativamente, los metilsulfuros **12** se pueden preparar partiendo de bromuros **2** por tratamiento con trimetóxido sódico en un disolvente, tal como, pero no limitado a THF o MeCN. El grupo carboxilato de **12** se puede reducir para dar los alcoholes **13** usando un agente de reducción tal como, pero no limitado a DIBAL-H o $LiBH_4$, en un disolvente tal como, pero no limitado a DCM o THF. Los alcoholes **13** se pueden convertir en cloruros **14** usando un agente tal como, pero no limitado a cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, en un disolvente tal como, pero no limitado a DCM. La reacción se puede catalizar por la adición de una pequeña cantidad de DMF. La alquilación de los heteroarilos/heterociclilos **5** con los cloruros **14** para dar los compuestos **15** se puede llevar a cabo usando una base tal como, pero no limitado a NaH o *t*-BuOK. La alquilación se puede llevar a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a DMF o THF, a temperatura elevada si es necesario. El resto sulfuro de **15** se puede oxidar al correspondiente sulfóxido usando un agente oxidante tal como, pero no limitado a m-CPBA o ácido peracético. La oxidación se puede llevar a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a DCM o AcOH. El grupo sulfinilo de **16**

se puede desplazar con una amina **7** en condiciones de sustitución nucleófila a temperatura elevada para dar los compuestos **8.** La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a DMA o DMF, y promovida con una base tal como, pero no limitado a DIEA o TEA.

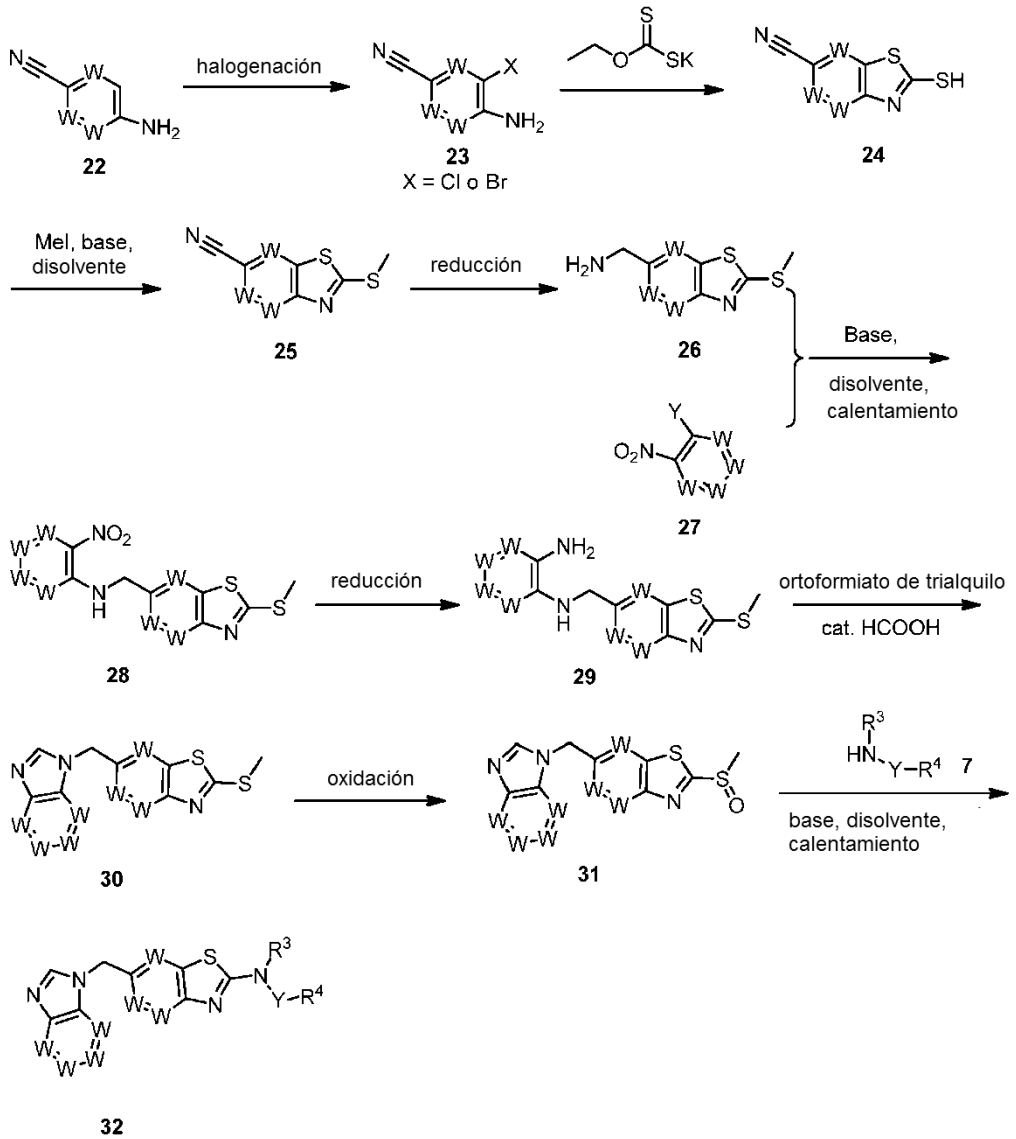
Esquema 3: Síntesis general de compuestos de fórmula (I)



3 **17** **18** **19** **20** **21**

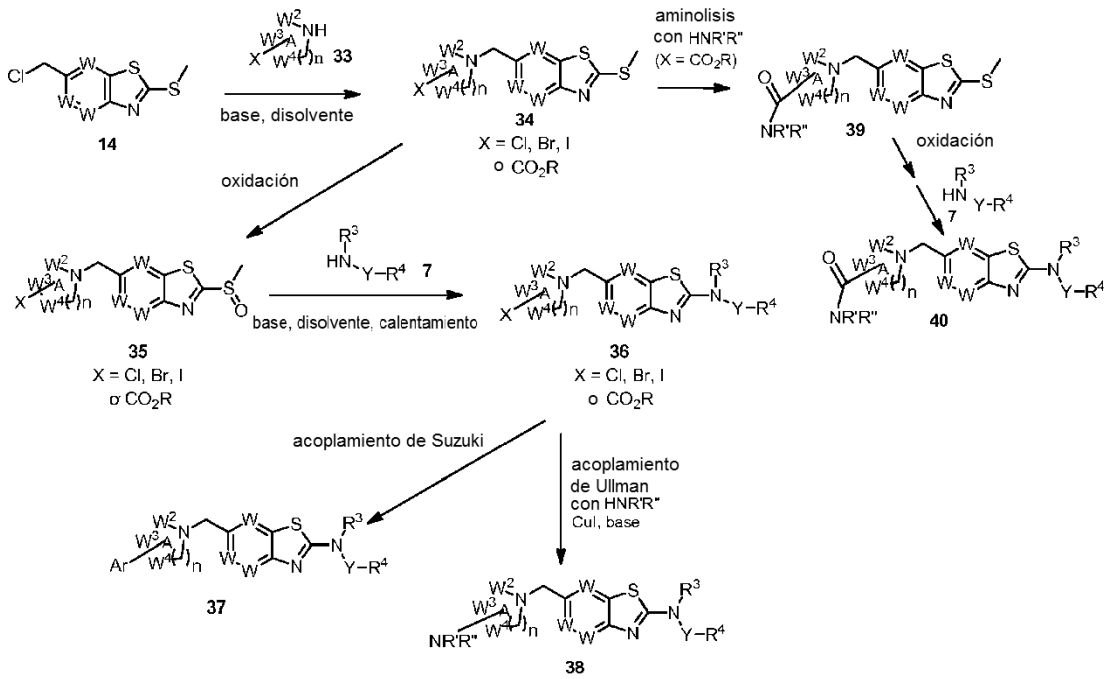
En otro método ilustrativo, los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar de forma rutinaria de acuerdo con la ruta sintética resumida en el esquema 3. Los bromuros de heteroarilo **3** se pueden hacer reaccionar con las aminas **7** como se ha descrito previamente para dar los productos **17**, que se pueden oxidar a los correspondientes aldehídos **18** con un agente oxidante tal como, pero no limitado a peryodinano de Dess-Martin o MnO_2, en un disolvente tal como, pero no limitado a DCM o MeCN. La condensación de los aldehídos **18** y heteroarilos **19** puede proporcionar los compuestos carbinol **20** (R = H). La condensación se puede promover con una base tal como, pero no limitado a KOH o NaOH, en un disolvente tal como, pero no limitado a MeOH o EtOH. Cuando la reacción se lleva a cabo en un disolvente tipo alcohol, también se pueden aislar los productos **20** (R = alquilo). La reducción de los compuestos **20** con un silano tal como, pero no limitado a Et_3SiH, promovida con la adición de un ácido tal como, pero no limitado a ácido trifluoroacético o ácido metanosulfónico, proporcionará los compuestos **21.** La reacción de reducción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a DCM o MeCN.

Esquema 4: Síntesis general de compuestos de fórmula (I)



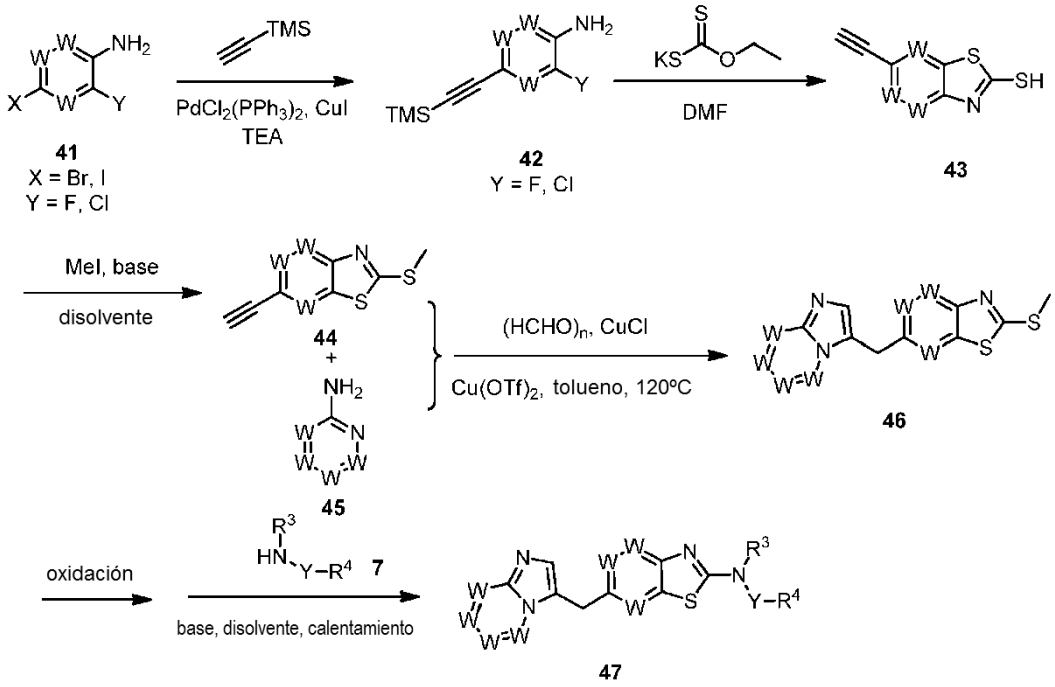
En otro método ilustrativo, algunos compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar de forma rutinaria de acuerdo con la ruta sintética resumida en el esquema 4. Los aminoaril/heteroaril-nitrilos **22** fácilmente disponibles se pueden tratar con un agente de halogenación tal como, pero no limitado a N-clorosuccinimida o N-bromosuccimida para dar los productos halogenados **23.** La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a MeCN o DCM. La condensación de los compuestos **23** con *O*-etil-carbonoditioato potásico en un disolvente tal como, pero no limitado a DMF, en condiciones de reflujo, puede dar los compuestos mercaptano **24**, que se pueden alquilar con yodometano para dar los metilsulfuros **25**. La reacción de metilación se puede llevar a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a DMF o DMA y promovida con una base tal como, pero no limitado a K_2CO_3 o Cs_2CO_3, a temperaturas elevadas si es necesario. El grupo nitrilo de **25** se puede reducir a compuestos de aminometilo **26** usando un agente de reducción tal como, pero no limitado a $LiAlH_4$ o boruro de níquel, en un disolvente tal como, pero no limitado a THF o éter dietílico. Los compuestos de arilo/heteroarilo **27** adecuadamente sustituidos con halógeno y grupos nitro se pueden hacer reaccionar con las aminas **26** para dar los correspondientes compuestos de arilo/heteroarilo sustituidos con amino y nitro **28**, promovido con una base tal como, pero no limitado a K_2CO_3 o DIEA, en un disolvente tal como, pero no limitado a DMF o DMA. La reacción se puede promover además por temperaturas elevadas si es necesario. El grupo nitro de **28** se puede reducir a un grupo amino usando un agente de reducción tal como, pero no limitado a Zn o Fe, en presencia de un ácido tal como, pero no limitado a AcOH o HCl, en un disolvente tal como, pero no limitado a DCM o EtOH. Los diamino-heteroarilos **29** pueden reaccionar con un ortoformiato de tiralquilo tal como, pero no limitado a ortoformiato de trimetilo u ortoformiato de trietilo para formar compuestos de heteroarilo bicíclicos **30**. La reacción de ciclación se puede promover con un catalizador ácido, tal como, pero no limitado a HCOOH o AcOH a temperatura elevada. Los sulfuros **30** se pueden convertir en sulfóxidos **31**, y después en los compuestos finales **32** como se describe para el esquema 2.

Esquema 5: Síntesis general de compuestos de fórmula (I)



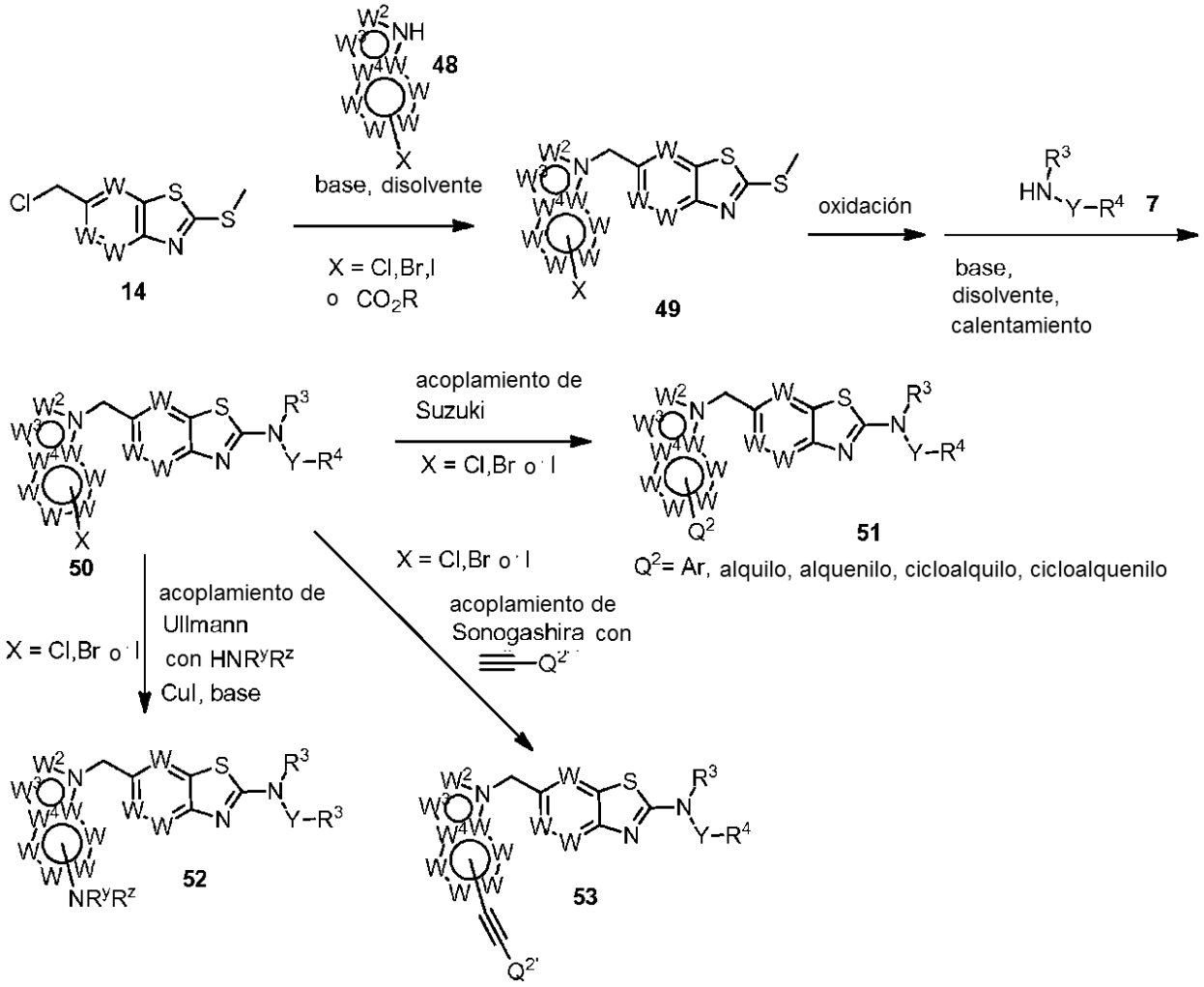
En otro método ilustrativo, los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar de forma rutinaria de acuerdo con la ruta sintética resumida en el esquema 5. La alquilación de los heteroarilos/heterociclilos **33** con cloruros **14** para dar los compuestos **34** se puede realizar usando una base tal como, pero no limitado a NaH o *t*-BuOK. La alquilación se puede llevar a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a DMF o THF, a temperatura elevadas si es necesario. Siguiendo una secuencia de dos etapas de oxidación y sustitución nucleófila como se describe en el esquema 2, los sulfuros **34** se pueden convertir en sulfóxidos **35** y después en los compuestos **36**. El acoplamiento de Suzuki de **36** con ácidos aril- o heteroaril-borónicos o ésteres de boronato catalizado por un catalizador de paladio tal como, pero no limitado a $Pd(dppf)Cl_2$ o $PdCl_2(PPh_3)_2$, en un disolvente tal como, pero no limitado a MeCN o 1,4-dioxano, puede proporcionar los compuestos de aril-heteroarilo/biheteroarilo **37**. La reacción de Suzuki se puede promover con una base tal como, pero no limitado a Na_2CO_3 o KOAc, a temperatura elevada según sea necesario. Los compuestos **36** también se pueden someter a acoplamiento de tipo Ullmann con un nucleófilo que contiene NH tal como, pero no limitado a una amina o carboxamida, para dar el compuesto **38**. La reacción se puede catalizar con un catalizador tal como, pero no limitado a yoduro de cobre (I) o cobre, promovida con una base tal como, pero no limitado a K_2CO_3 o Cs_2CO_3, y llevado a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a DMF o NMP, a temperatura elevada. Alternativamente, los compuestos **34** (X = CO_2R) se pueden someter a aminolisis con cualquiera de varias aminas para dar las carboxamidas **39**. La reacción se puede promover con un reactivo tal como, pero no limitado a trimetilaluminio o trietilaluminio, y llevar a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a DCE o DCM. Siguiendo una secuencia de dos etapas de oxidación y sustitución nucleófila como se describe en el esquema 2, los compuestos **39** se pueden convertir en los compuestos finales **40.**

Esquema 6: Síntesis general de compuestos de fórmula (I)



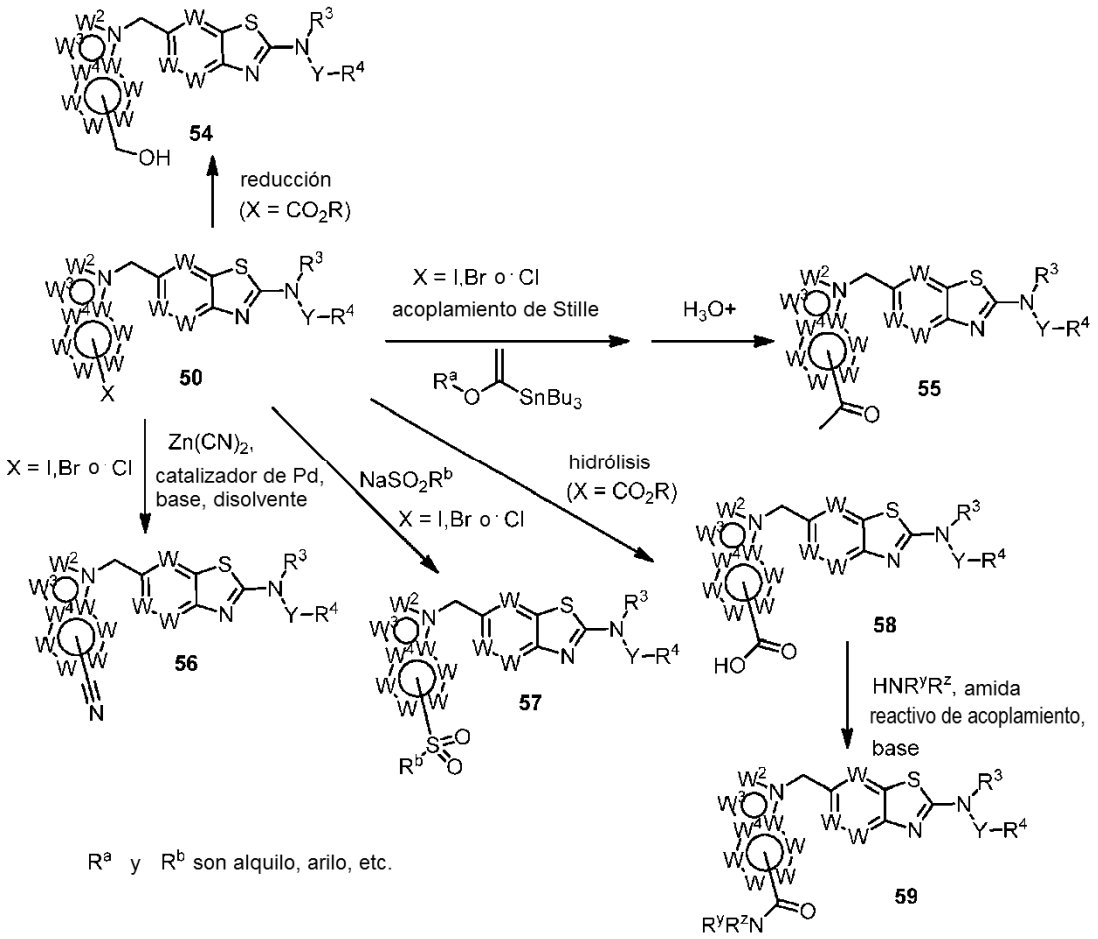
En otro método ilustrativo, los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar de forma rutinaria de acuerdo con la ruta sintética resumida en el esquema 6. Partiendo de dihaluros de aminoarilo/heteroarilo **41**, el acoplamiento de Sonogashira con etiniltrimetilsilano catalizado por un catalizador tal como $PdCl_2(PPh_3)_2$ o $PdCl_2$(dppf) puede dar los acetilenos **42**. La reacción de acoplamiento se puede promover con una base tal como, pero no limitado a DIEA o TEA, y llevar a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a DMF o MeCN, a temperaturas elevadas si es necesario. La condensación de **42** con *O*-etil-carbonoditioato potásico en un disolvente tal como, pero no limitado a DMF, con calentamiento, puede dar los compuestos mercaptanos **43**, que se pueden alquilar con yodometano para dar los metilsulfuros **44**. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a DMF o DMA y promover con bases tal como, pero no limitado a K_2CO_3 o Cs_2CO_3, a temperatura elevadas si es necesario. La ciclación de tres componentes usando los acetilenos **44**, compuestos de aminoarilo/heteroarilo **45**, y paraformaldehído en un disolvente tal como, pero no limitado a tolueno, a temperatura elevada proporciona los compuestos **46**. La ciclación se puede promover con un catalizador tal como, pero no limitado a cloruro de cobre (I) y triflato de cobre (II). Siguiendo una secuencia de dos etapas de oxidación y sustitución nucleófila como se describe en el esquema 2, los compuestos **46** se pueden convertir en los compuestos finales **47.**

Esquema 7: Síntesis general de compuestos de fórmula (I)



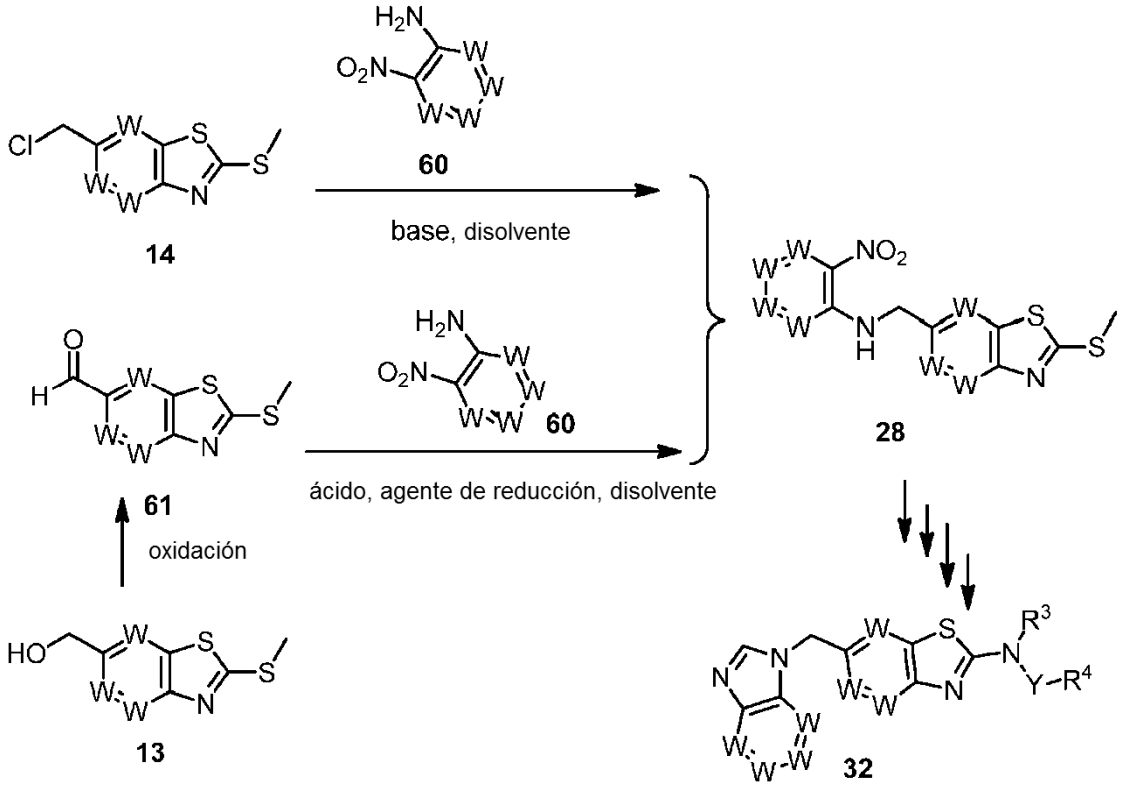
En otro método ilustrativo, los compuestos de fórmula (**I**) también se pueden preparar de forma rutinaria de acuerdo con la ruta sintética resumida en el esquema 7. La alquilación de heteroarilos **48** (en donde X está conectado a W = carbono) con los cloruros **14** del esquema 2 usando condiciones descritas en el esquema 2, puede proporcionar los compuestos **49.** Después de una secuencia de dos etapas de oxidación y sustitución nucleófila como se describe en el esquema 2, los compuestos **49** se pueden convertir en compuestos intermedios comunes **50.** Como se describe en el esquema 5, el acoplamiento de Suzuki de **50** con parejas de acoplamiento tales como, pero no limitado a ácidos borónicos o ésteres de boronato o trifluoroboratos de Molander puede dar los compuestos **51**. El acoplamiento de Ullmann de **50** con nucleófilos que contienen NH tales como, pero no limitado a aminas o carboxamidas, en condiciones descritas para el esquema 5, puede conducir a los compuestos 52. El acoplamiento de Sonogashira de **50** con acetilenos en las condiciones descritas para el esquema 6 puede dar los compuestos **53.**

Esquema 8: Síntesis general de compuestos de fórmula (I)



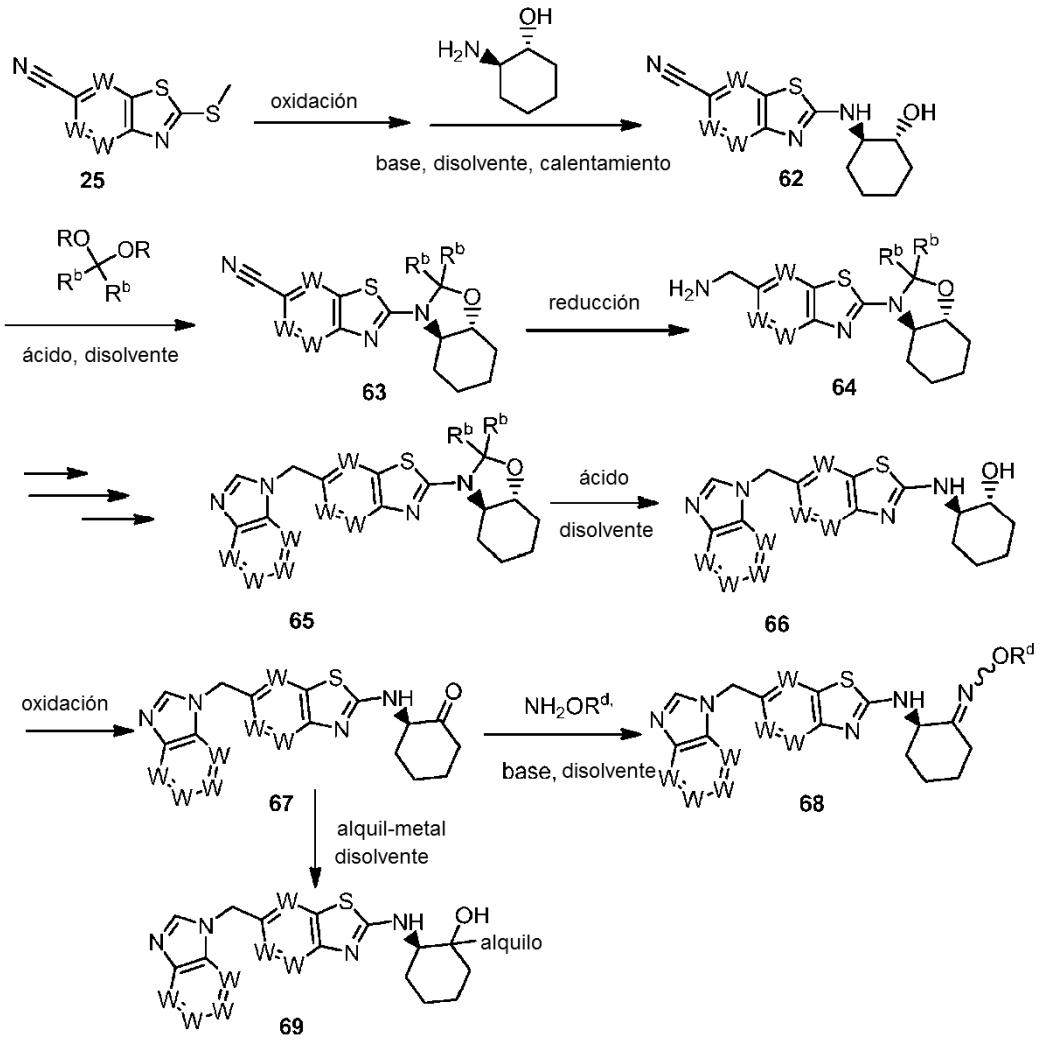
En otro método ilustrativo, los compuestos de fórmula (**I**) también se pueden preparar de forma rutinaria de acuerdo con la ruta sintética resumida en el esquema 8. Partiendo de los compuestos intermedios comunes **50** descritos en el esquema 7, la reducción de los carboxilatos de **50** (X= CO_2R) usando un agente de reducción tal como, pero no limitado a DIBAL-H o $LiBH_4$, en un disolvente tal como, pero no limitado a DCM o THF, puede dar los alcoholes **54**. El acoplamiento de Stille de **50** (X = I, Br, o Cl) con un tributil-alcoxivinil-estannano adecuado seguido de hidrólisis ácida puede dar los compuestos de acetilo **55**. La reacción típicamente es catalizada por un catalizador tal como $Pd(PPh_3)_4$ y se lleva a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a DMF o DMA. Igualmente, la cianación de **50** (X = I, Br, o Cl) mediada por paladio con un reactivo tal como, pero no limitado a $Zn(CN)_2$, puede proporcionar los compuestos ciano **56.** La reacción se cataliza mediante catalizadores tales como $PdCl_2(PPh_3)_2$ o $PdCl_2(dppf)$, promovida con bases tales como, pero no limitado a DIEA o TEA, y se lleva a cabo en disolventes tales como, pero no limitado a DMF o MeCN, a temperatura elevada. De forma análoga la sulfonilación de **50** (X = I, Br, o Cl) catalizada por paladio, con un reactivo tal como, pero no limitado a metanosulfinato sódico, puede generar los compuestos de sulfonilo **57.** La reacción es catalizada por un catalizador tal como, pero no limitado a complejo de trifluorometanosulfonato de cobre (I)-benceno, promovida con una amina tal como, pero no limitado a una *N,N*-dimetiletilendiamina no simétrica, y se lleva a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a DMF o DMSO, a temperatura elevada. El carboxilato de los compuestos intermedios comunes **50** (X = CO_2R) se puede hidrolizar usando una base tal como, pero no limitado a NaOH o KOH, en un disolvente tal como, pero no limitado a MeOH o THF, para dar los ácidos carboxílicos **58.** El acoplamiento de los ácidos **58** con cualquiera de diferentes aminas usando agentes de acoplamiento de péptidos tales como, pero no limitado a EDCI o HATU, puede dar las carboxamidas **59.** La reacción se puede promover con una base tal como, pero no limitado a DIEA o TEA y llevar a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a DMF o THF.

Esquema 9: Síntesis general de compuestos de fórmula (I)



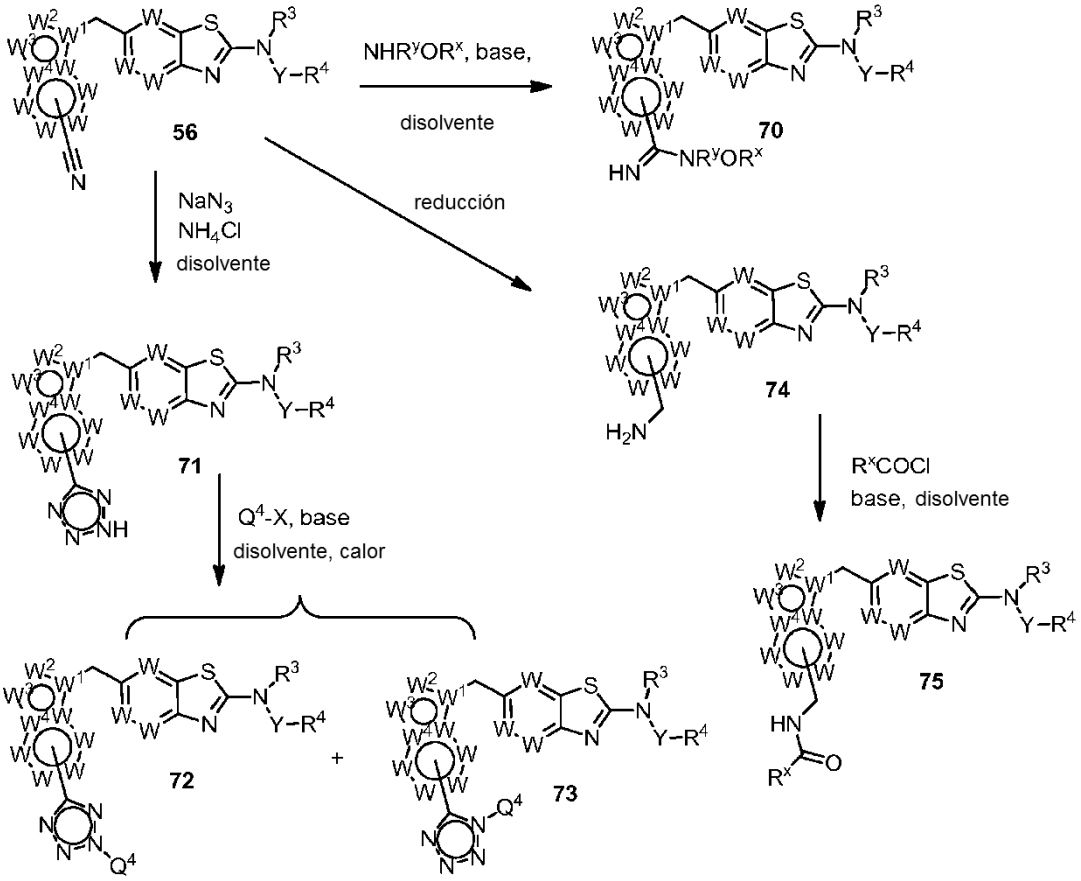
En otro método ilustrativo, los compuestos de fórmula (**I**) también se pueden preparar de forma rutinaria de acuerdo con la ruta sintética resumida en el esquema 9. La alquilación de los amino-nitro-arilos/heteroarilos **60** con los cloruros **14** se puede realizar usando una base tal como, pero no limitado a NaH o *t*-BuOK para dar los compuestos **28.** La alquilación se puede llevar a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a DMF o THF. Alternativamente, los alcoholes **13** se pueden oxidar a los aldehídos **61** usando un agente oxidante tal como, pero no limitado a peryodinando de Dess-Martin o MnO_2, en un disolvente tal como, pero no limitado a DCM o MeCN. La alquilación reductora de los amino-nitro-arilos/heteroarilos **60** con los aldehídos **61** se puede realizar usando un agente de reducción tal como, pero no limitado a $NaCNBH_3$ o $Na(OAc)_3BH$, normalmente en presencia de un ácido tal como, pero no limitado a TFA o AcOH, para dar los compuestos **28**. La reacción de alquilación reductora se puede llevar a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a DCM o DCE. Los compuestos **28** se pueden convertir en los compuestos finales **32** como se describe en el esquema 4.

Esquema 10: Síntesis general de compuestos de fórmula (I)



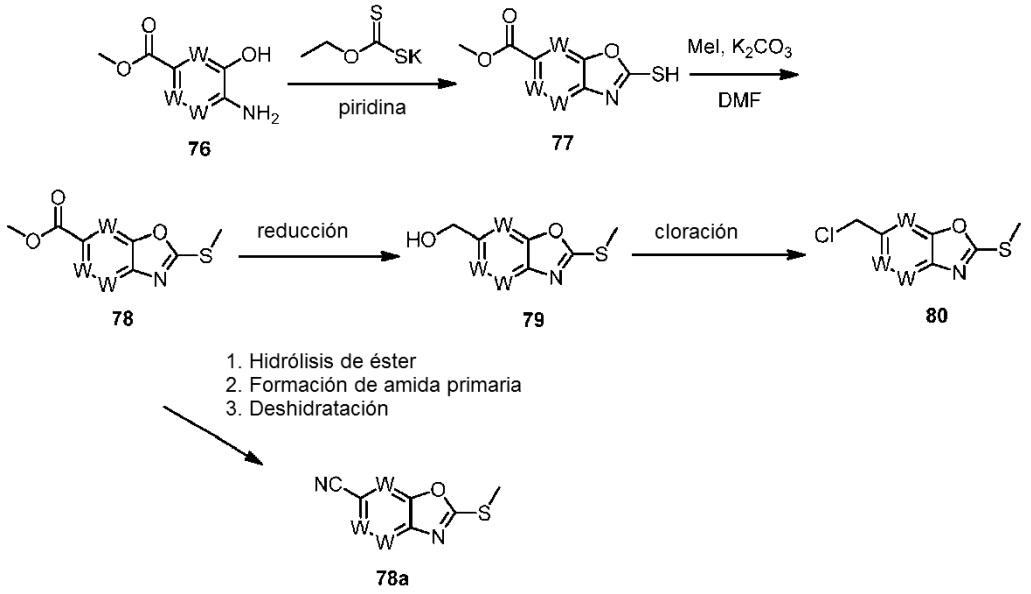
En otro método ilustrativo, los compuestos de fórmula (**I**) también se pueden preparar de forma rutinaria de acuerdo con la ruta sintética resumida en el esquema 10. Partiendo de los nitrilos **25** del esquema 4, la oxidación del resto sulfuro y sustitución nucleófila con amino-alcoholes tal como, pero no limitado a un estereoisómero individual del 2-aminociclohexanol, pueden proporcionar los compuestos **62**. La protección simultánea de los grupos NH y OH de **62** por tratamiento con un cetal tal como, pero no limitado a 2,2-dimetoxipropano en presencia de un catalizador ácido tal como, pero no limitado a ácido *p*-toluenosulfónico o ácido canforsulfónico, en un disolvente tal como, pero no limitado a tolueno o 1,4-dioxano, con calentamiento según sea necesario, puede dar los compuestos **63**. La reducción del grupo nitrilo de **63** se puede realizar usando un hidruro metálico tal como, pero no limitado a $LiAlH_4$ o boruro de níquel, en un disolvente tal como THF o éter dietílico, para dar las aminas **64**. Usando procedimientos análogos a los descritos en el esquema 4 para la conversión de los compuestos **26** en compuestos **30**, una secuencia de tres etapas puede convertir los compuestos **64** en compuestos **65**, después de la cual se pueden eliminar los grupos protectores usando un ácido tal como, pero no limitado a TFA en DCM o HCl en 1,4-dioxano, para dar los compuestos de la invención **66.** Los compuestos **66** se pueden oxidar además a las cetonas **67** usando un agente oxidante tal como, pero no limitado a peryodinano de Dess-Martin o ácido 2-yodoxibenzoico, en un disolvente tal como, pero no limitado a DCM o MeCN. El tratamiento de las cetonas **67** con hidroxilamina o una alcoxilamina a temperatura elevada en un disolvente tal como, pero no limitado a EtOH o MeOH, puede generar las oximas **68.** La reacción se puede promover con una base tal como, pero no limitado a piridina. Por otra parte las cetonas **67** pueden reaccionar con agentes organometálicos tales como, pero no limitado a reactivos de Grignard o agentes organolíticos, en un disolvente tal como, pero no limitado a THF o éter dietílico, para dar los compuestos **69**, que se pueden formar como una mezcla de diastereoisómeros.

Esquema 11: Síntesis general de compuestos de fórmula (I)



En otro método ilustrativo, los compuestos de fórmula (**I**) también se pueden preparar de forma rutinaria de acuerdo con la ruta sintética resumida en el esquema 11. La reacción de los nitrilos **56** del esquema 8 con derivados de hidroxilamina a temperatura elevada en un disolvente tal como, pero no limitado a EtOH o MeOH puede generar hidroxil- o alcoxil-amidinas **70**. La reacción se puede promover con una base tal como, pero no limitado a piridina. La reacción de los nitrilos **56** con azida, por ejemplo con NaN_3 y NH_4Cl, en un disolvente tal como, pero no limitado a DMF o DMA, puede proporcionar los compuestos de tetrazol **71**. La alquilación de los tetrazoles con haluro de alquilo o halogenoalquilo usando bases tal como, pero no limitado a K_2CO_3 o Cs_2CO_3, en disolventes tales como, pero no limitado a DMF o DMA, a temperatura elevada, puede dar los derivados de tetrazol **72** y **73.** La reducción del grupo nitrilo de **56** se puede realizar usando hidruros metálicos tales como, pero no limitado a $LiAlH_4$ o boruro de níquel, en un disolvente tal como THF o éter dietílico para dar compuestos amino **74.** La acilación del grupo amino de **74** con un grupo acilante en presencia de una base tal como, pero no limitado a piridina o DIEA, en un disolvente tal como DCM o DCE, puede dar las amidas **75**; los correspondientes carbamatos o ureas se pueden preparar de forma similar, usando un cloroformiato o un isocianato, respectivamente, como el agente acilante.

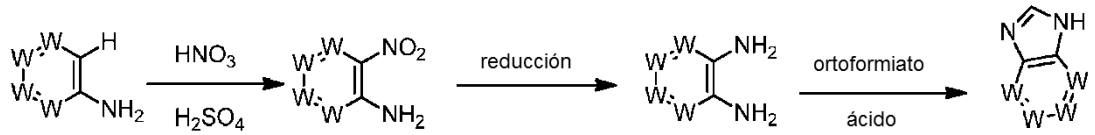
Esquema 12: Síntesis general de compuestos oxazoles



76 77 78 79 80 78a

En un método ilustrativo, los derivados de oxazol usados en la presente memoria se pueden preparar de forma rutinaria de acuerdo con la ruta sintética resumida en el esquema 12. El calentamiento de aminofenoles **76** con *O*-etil-carbonoditioato potásico en un disolvente tal como, pero no limitado a piridina, puede dar los compuestos **77.** Como se describe en el esquema 2, una secuencia de tres etapas de alquilación, reducción y cloración, puede generar los derivados de cloruro **80.** El compuesto intermedio **78** de la secuencia anterior, se puede convertir alternativamente en el nitrilo **78a** por una secuencia de tres etapas convencional que consiste en hidrólisis de éster, formación de amida primaria y deshidratación. Los compuestos finales oxazoles se pueden preparar sustituyendo por los oxazoles **79** en lugar de los tiazoles **13** en el esquema 9 y llevando a cabo el resto de la secuencia sintética usando procedimientos análogos a los del esquema 9; se pueden preparar compuestos finales oxazoles de la invención adicionales sustituyendo por los oxazoles **80** en lugar de los tiazoles **14** en los esquemas 2, 5, 7 y 9, y llevando a cabo el resto de las respectivas secuencias sintéticas usando procedimientos análogos a los del esquema 2, 5, 7 o 9; y también se pueden preparar compuestos finales oxazoles de la invención adicionales sustituyendo por los oxazoles **78a** en lugar de los tiazoles **25** en los esquemas 4 y 10, y llevando a cabo el resto de las respectivas secuencias sintéticas usando procedimientos análogos a los del esquema 4 o 10.

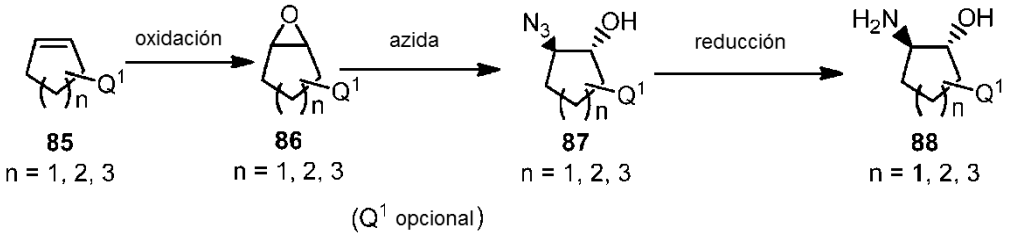
Esquema 13: Síntesis general de derivados de imidazol bicíclicos (ejemplos de heteroarilos **48**)



81 82 83 84

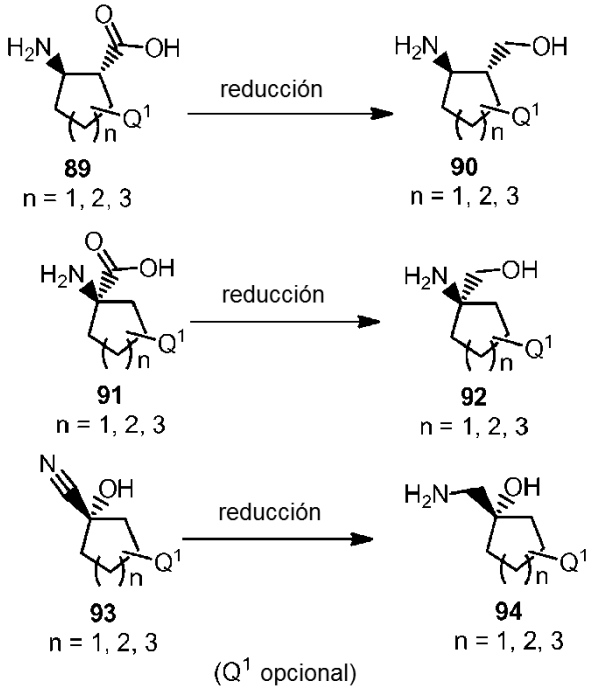
En un método ilustrativo, los derivados de imidazol bicíclicos usados en la presente memoria, se pueden preparar de forma rutinaria de acuerdo con la ruta sintética resumida en el esquema 13. La nitración de los compuestos de amino-arilo/heteroarilo 81 se puede realizar usando reactivos tales como, pero no limitado a una mezcla de ácidos sulfúrico concentrado y ácido nítrico para dar los amino-nitro-compuestos 82. La reducción de los compuestos 82 usando un agente de reducción tal como, pero no limitado a Zn o Fe en presencia de un ácido tal como, pero no limitado a AcOH o HCl, en un disolvente tal como, pero no limitado a DCM o EtOH puede dar los compuestos diamino 83. Los compuestos 83 se pueden convertir en los derivados de imidazol bicíclicos 84 por reacción con un ortoformiato tal como, pero no limitado a ortoformiato de trimetilo u ortoformiato de trietilo. La reacción se puede promover con un catalizador ácido tal como, pero no limitado a HCOOH o AcOH a temperatura elevada.

Esquema 14: Síntesis general de derivados de aminoalcohol (ejemplos de aminas 7)



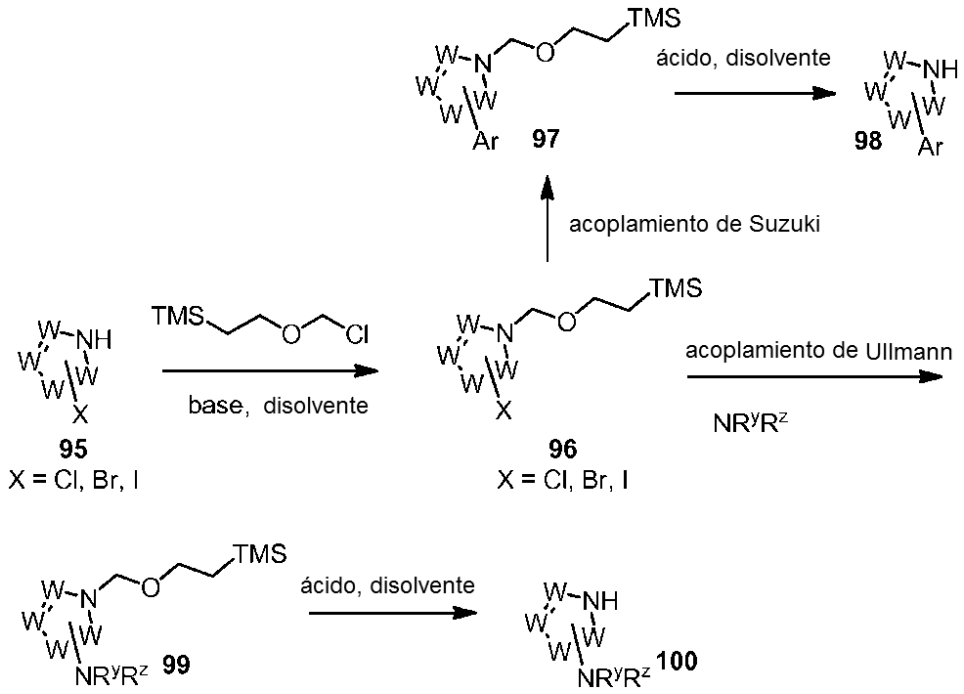
En un método ilustrativo, los derivados de aminoalcohol usados en la presente memoria se pueden preparar de forma rutinaria de acuerdo con la ruta sintética resumida en el esquema 14. Los cicloalquenos **85** se pueden oxidar usando reactivos tales como, pero no limitado a mCPBA o NaOCl para dar los epóxidos **86**, que pueden reaccionar con una azida tal como, pero no limitado a $TMSN_3$ o n-Bu_4NN_3, en un disolvente tal como, pero no limitado a THF o DCM, para dar azido-alcoholes **87**. El grupo azido de **87** se puede reducir a un grupo amino usando hidrogenación o condiciones de reducción de Staudinger para dar los amino-alcoholes **88**.

Esquema 15: Síntesis general de derivados de aminoalcohol (ejemplos de aminas 7)



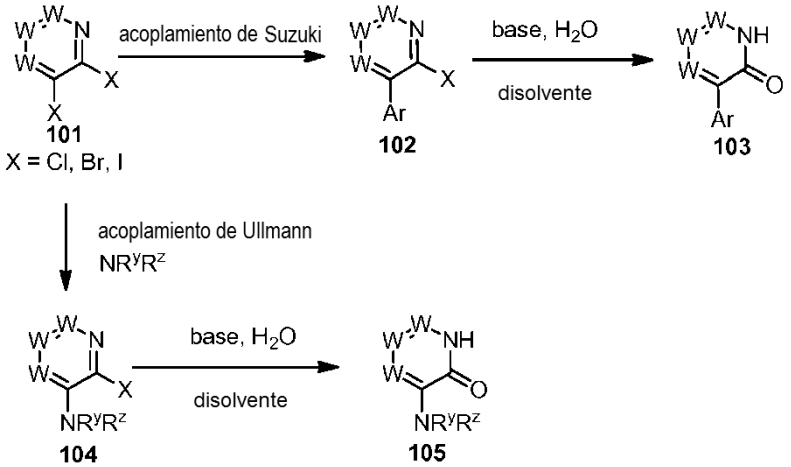
En otro método ilustrativo, los derivados de aminoalcohol usados en la presente memoria también se pueden preparar de forma rutinaria de acuerdo con la ruta sintética resumida en el esquema 15. Los aminoácidos **89** y **91** se pueden reducir a aminoalcoholes **90** y **92**, respectivamente, usando un reactivo tal como, pero no limitado a $LiAlH_4$ o diborano, en un disolvente tal como THF o éter dietílico. De forma similar, las cianhidrinas **93** se pueden reducir a aminoalcoholes **94** usando un hidruro metálico tal como, pero no limitado a $LiAlH_4$ o boruro de níquel, en un disolvente tal como THF o éter dietílico.

Esquema 16: Síntesis general de derivados de heteroarilo de 5 miembros (ejemplos de los compuestos de heterociclilo 5)



En un método ilustrativo, algunos derivados de heteroarilo de 5 miembros usados en la presente memoria se pueden preparar de forma rutinaria de acuerdo con la ruta sintética resumida en el esquema 16. Los heteroarilos **95** que contienen un sustituyente halógeno adecuado se pueden proteger con un grupo protector tal como, pero no limitado a un grupo trimetilsililetoximetileno, para dar los compuestos **96**. La protección se puede llevar a cabo usando una base tal como, pero no limitado a NaH o *t*-BuOK, y llevar a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a DMF o THF, a temperatura elevada si es necesario. Los compuestos de halogenoheteroarilo **96** pueden someterse a reacción de acoplamiento de Suzuki como se describe en el esquema 5 con parejas de acoplamiento tales como, pero no limitado a ácidos borónicos, ésteres de boronato, o trifluoroboratos de Molander para dar los compuestos **97**. La posterior eliminación del grupo protector usando un reactivo tal como, pero no limitado a TFA en DCM o HCl en 1,4-dioxano puede proporcionar derivados de heteroarilo **98.** De forma similar el acoplamiento de tipo Ullmann de **96** con nucleófilos que contienen NH tales como, pero no limitado a amina o carboxamidas, puede conducir a los compuestos **99**, de los cuales se puede eliminar el grupo protector como antes para dar los derivados de heteroarilo **100**.

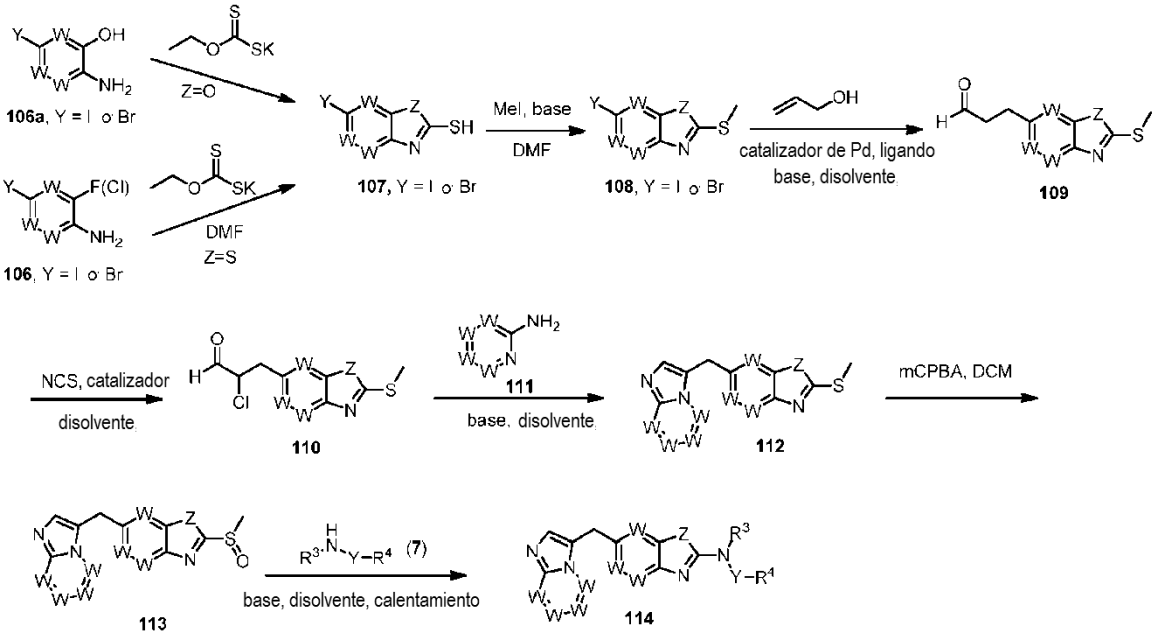
Esquema 17: Síntesis general de derivados de heteroarilo/heterociclilo de 6 miembros (ejemplos del compuesto de heteroarilo/heterociclilo 5)



En un método ilustrativo, algunos derivados de heteroarilo/heterociclilo de 6 miembros usados en la presente memoria, se pueden preparar de forma rutinaria de acuerdo con la ruta sintética resumida en el esquema 17. Los compuestos de heteroarilo/heterociclilo halogenados **101** pueden someterse a acoplamiento de Suzuki como se

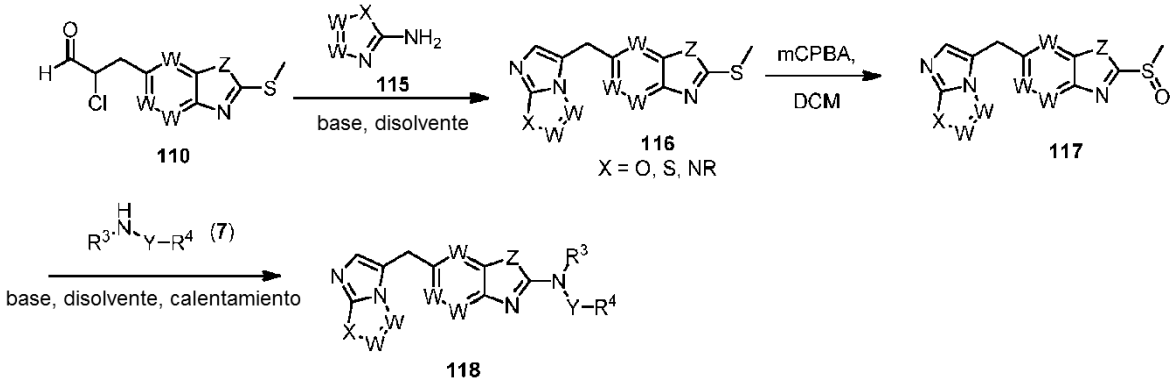
describe en el esquema 5 con parejas de acoplamiento tales como, pero no limitado a ácidos borónicos, ésteres de boronato, o trifluoroboratos de Molander para dar los compuestos **102**. La posterior hidrólisis alcalina, por ejemplo, con KOH o NaOH, en un disolvente tal como, pero no limitado a DMSO o THF puede proporcionar los derivados de heterociclilo **103**. De forma similar, el acoplamiento de tipo Ullmann de los haluros **101** con un nucleófilo que contiene NH tal como, pero no limitado a una amina o carboxamida, puede conducir a los compuestos **104**, cuya posterior hidrólisis puede conducir a derivados de heteroarilo/heterociclilo **105.**

Esquema 18: Síntesis general de compuestos de fórmula (I)



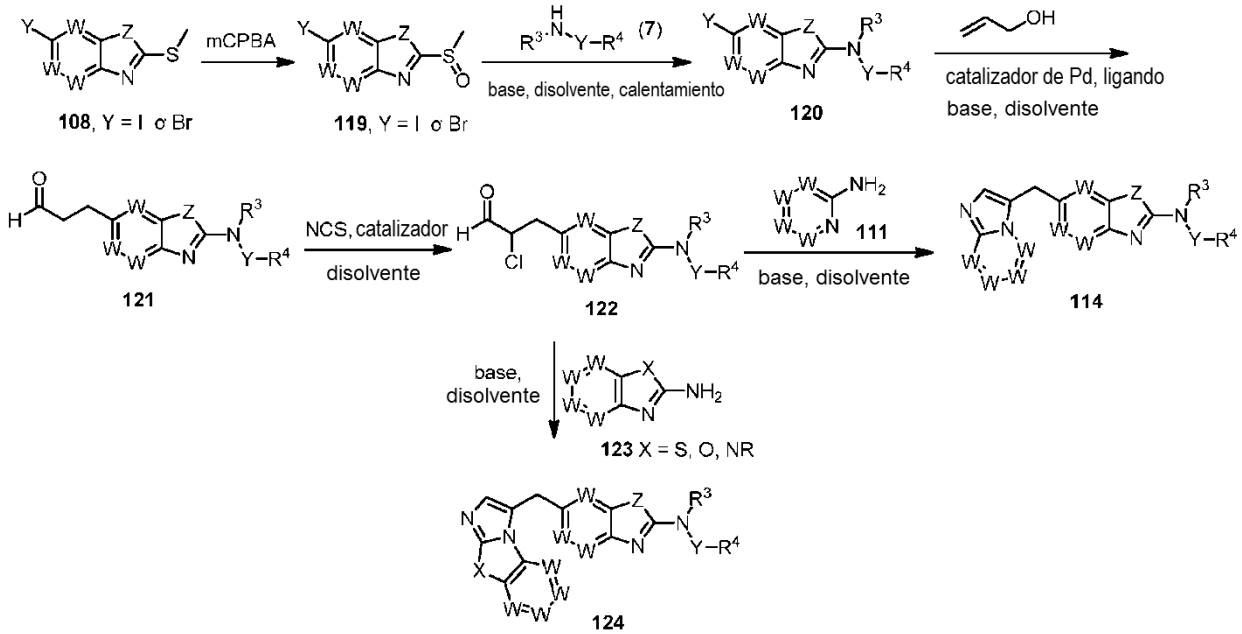
En un método ilustrativo, los compuestos de fórmula (**I**) también se pueden preparar de forma rutinaria de acuerdo con la ruta sintética resumida en el esquema 18. Los derivados de aminoarilo/heteroarilo **106** y **106a** fácilmente disponibles se pueden hacer reaccionar con *O*-etil-carbonoditioato potásico en un disolvente tal como, pero no limitado a DMF o piridina con calentamiento, para dar los derivados de mercaptano condensados **107.** La metilación de los compuestos **107** se puede realizar usando MeI promovida con una base tal como, pero no limitado a K_2CO_3 o Cs_2CO_3 en un disolvente tal como, pero no limitado a DMF o DMA, para dar los compuestos **108**. El acoplamiento de Heck de los haluros **108** con alcohol alílico, catalizado con un catalizador basado en paladio tal como, pero no limitado a $Pd(OAc)_2$ o $Pd(dba)_2$ proporciona los propanales **109**. La reacción se puede promover con un ligando de paladio tal como, pero no limitado a P(o-tolilo)$_3$ o $As(PPh_3)_3$ y acelerar con una base tal como, pero no limitado a $NaHCO_3$ o $KHCO_3$. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a MeCN o DMF. La cloración de los propanales **109** se puede realizar usando un agente de cloración tal como, pero no limitado a N-clorosuccinimida y catalizada con una amina tal como, pero no limitado a L-prolina o piperidina para dar los cloruros **110.** La condensación de los compuestos **110** con derivados de 2-amino-heteroarilo de 6 miembros **111** a temperatura elevada promovida con una base tal como, pero no limitado a $NaHCO_3$ o trietilamina en un disolvente tal como, pero no limitado a n-BuOH o DMF da los heteroarilos bicíclicos **112.** Los sulfuros de **112** se pueden oxidar a sulfóxidos usando un agente oxidante tal como, pero no limitado a m-CPBA o ácido peracético. La oxidación se puede llevar a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a DCM o AcOH. Los sulfóxidos **113** se pueden hacer reaccionar con aminas 7 en condiciones de sustitución nucleófila a temperatura elevada para dar los compuestos **114.** La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a DMA o NMP y promovida con una base tal como, pero no limitado a DIEA o TEA.

Esquema 19: Síntesis general de compuestos de fórmula (I)



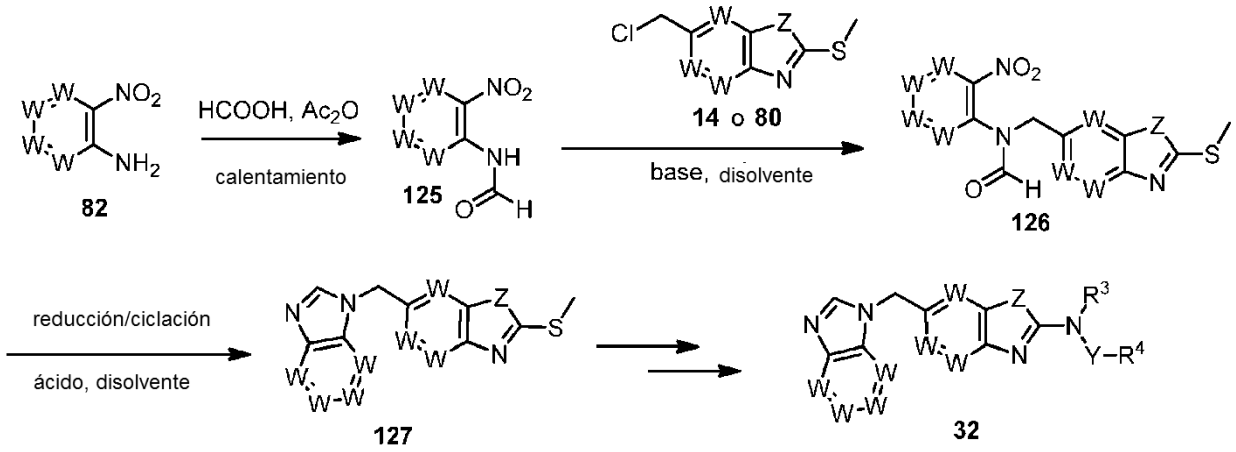
En un método ilustrativo, los compuestos de fórmula (**I**) también se pueden preparar de forma rutinaria de acuerdo con la ruta sintética resumida en el esquema 19. La condensación de los compuestos **110** del esquema 18 con derivados de aminoheteroarilo de cinco miembros **115** a temperatura elevada promovida con una base tal como, pero no limitado a $NaHCO_3$ o trietilamina en un disolvente tal como, pero no limitado a n-BuOH o DMF, da los heteroarilos bicíclicos **116.** Usando procedimientos análogos a los descritos en el esquema 18, la oxidación de los compuestos **116** para dar los sulfóxidos **117**, seguido de reacción con las aminas **7** proporciona los compuestos **118.**

Esquema 20: Síntesis general de compuestos de fórmula (I)



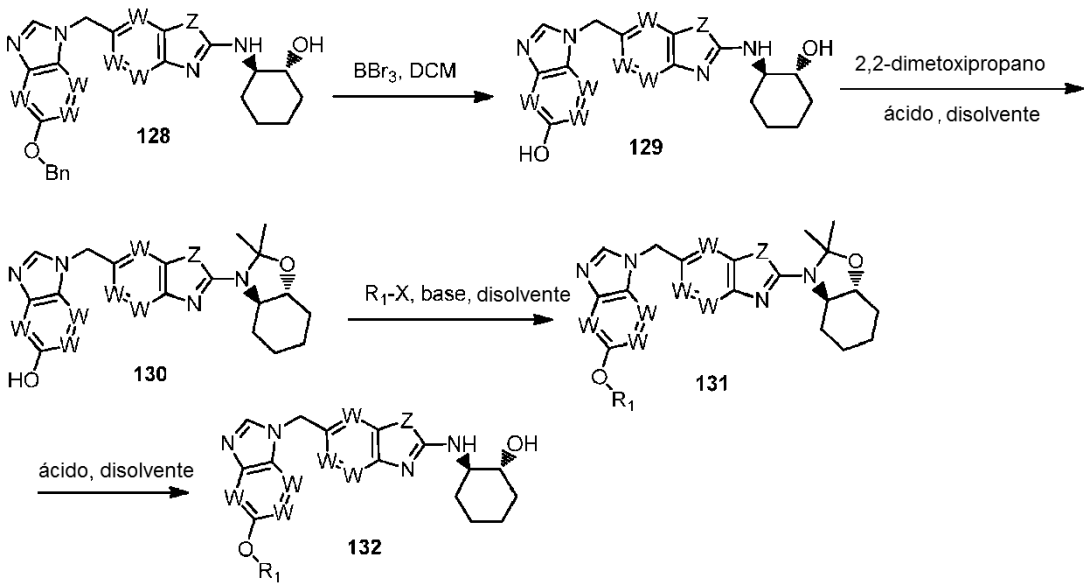
En un método ilustrativo, los compuestos de fórmula (**I**) también se pueden preparar de forma rutinaria de acuerdo con la ruta sintética resumida en el esquema 20. Los sulfuros **108** del esquema 18 se pueden oxidar a los sulfóxidos **119** usando un agente oxidante tal como, pero no limitado a m-CPBA o ácido peracético, como se describe en el esquema 18. La reacción de los sulfóxidos **119** con aminas **7** proporciona los compuestos **120,** usando un procedimiento análogo al descrito en el esquema 18. El acoplamiento de Heck de los haluros **120** con alcohol alílico da los propanales **121**, usando un procedimiento análogo al descrito en el esquema 18. La cloración de **121** usando NCS proporciona compuestos **122**. La condensación de los compuestos **122** con derivados de aminoheteroarilo de seis miembros **111** da los compuestos **114**, usando un procedimiento análogo al descrito en el esquema 18. Alternativamente, la condensación de los cloroaldehídos **122** con aminoheteroarilos bicíclicos **123** proporciona los compuestos tricíclicos **124.**

Esquema 21: Síntesis general de compuestos de fórmula (I)



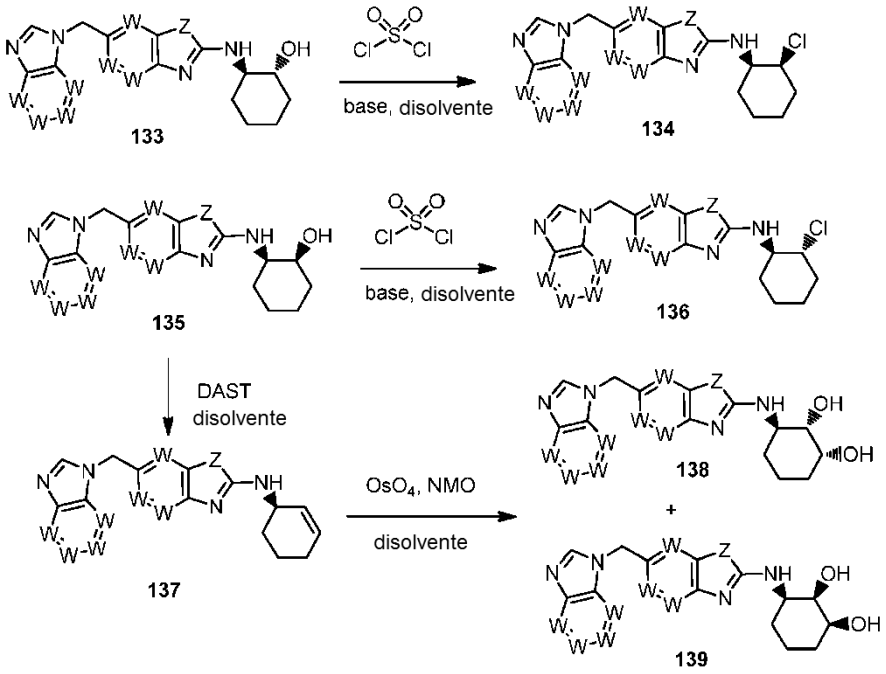
En un método ilustrativo, los compuestos de fórmula (**I**) también se pueden preparar de forma rutinaria de acuerdo con la ruta sintética resumida en el esquema 21. Los amino-nitro-arilos/heteroarilos **82** del esquema 13 se pueden convertir en formamidas **125** cuando se calientan en anhídrido mixto acético fórmico. La alquilación de las formamidas **125** con los cloruros **14** u **80** da los compuestos **126.** La reacción de alquilación se promueve con una base tal como, pero no limitado a NaH o t-BuOK en un disolvente tal como, pero no limitado a DMF o THF. La reducción del grupo nitro a un grupo amino, acompañado de ciclación a los compuestos **127** se puede realizar usando un agente de reducción tal como, pero no limitado a hierro o zinc, en presencia de un ácido tal como, pero no limitado a AcOH o ácido trifluoroacético. La reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como, pero no limitado a EtOH o MeOH y se puede promover por calentamiento a temperatura elevada. El compuesto **127** se puede convertir en el compuesto requerido **32** usando un procedimiento análogo al descrito en el esquema 18 para la conversión de **112** en **114.**

Esquema 22: Síntesis general de compuestos de fórmula (I)



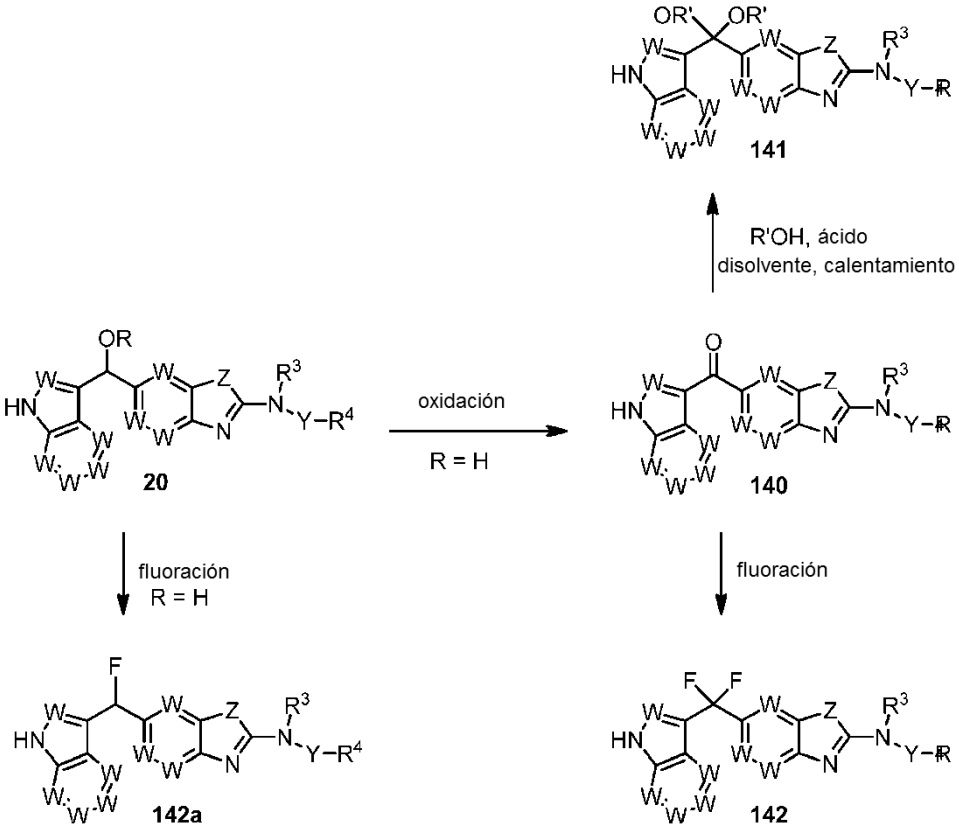
En un método ilustrativo, los compuestos de fórmula (**I**) también se pueden preparar de forma rutinaria de acuerdo con la ruta sintética resumida en el esquema 22. Los grupos bencilo de los compuestos **128**, que se preparan por métodos descritos antes, se eliminan usando un reactivo tal como, pero no limitado a BBr_3 o TMSI en un disolvente tal como, pero no limitado a DCM o CH_3CN, para dar los compuestos hidroxílicos **129.** Los grupos funcionales amino y alcohol vecinales de **129** se protegen, por ejemplo como un acetónido, por reacción con un reactivo tal como como, pero no limitado a 2,2-dimetoxipropano para dar los compuestos **130.** La reacción es catalizada por ácido tal como, pero no limitado a ácido *p*-toluenosulfónico o ácido canforsulfónico en un disolvente tal como, pero no limitado a 1,4-dioxano o tolueno. La alquilación del grupo hidroxilo **130** con haluros de alquilo se promueve con una base tal como, pero no limitado a Cs_2CO_3 o NaH en un disolvente tal como, pero no limitado a NMP o THF para dar los éteres **131**. La desprotección de **131** con ácido tal como, pero no limitado a HCl o ácido trifluoroacético en un disolvente tal como, pero no limitado a DCM o CH_3CN proporciona los compuestos **132.**

Esquema 23: Síntesis general de compuestos de fórmula (I)



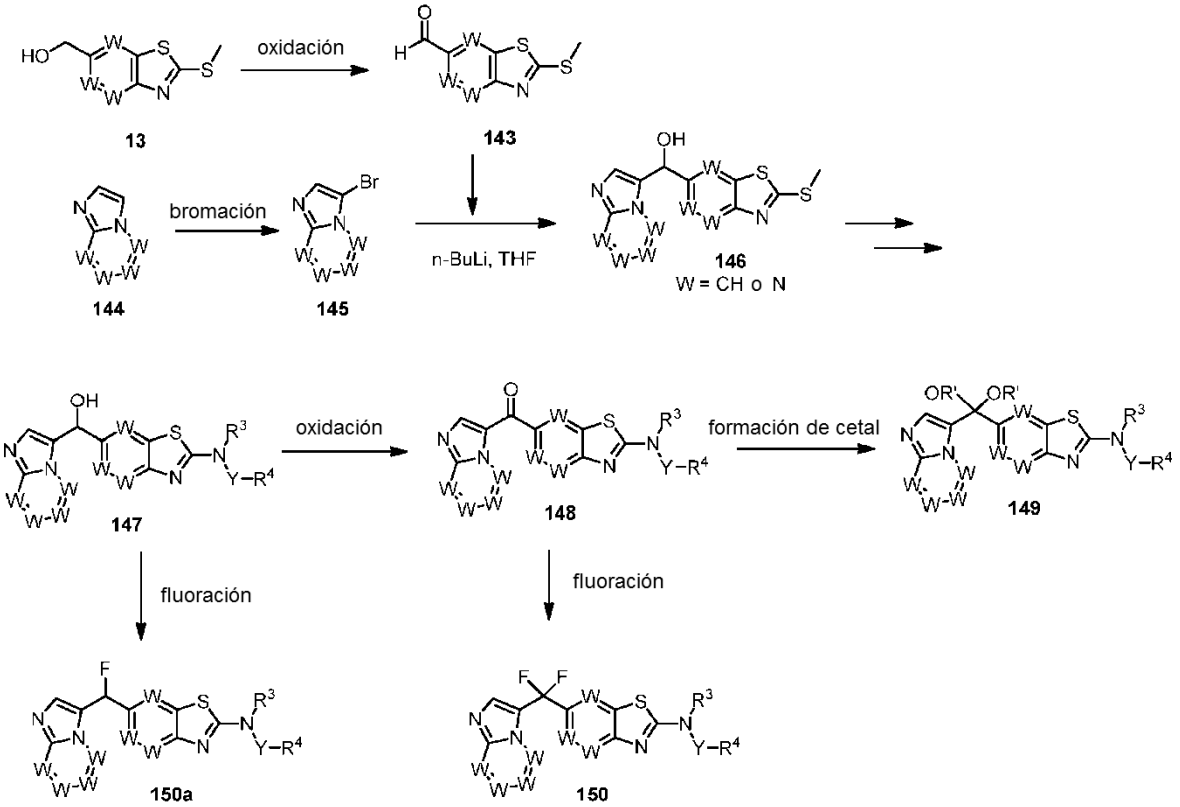
En un método ilustrativo, los compuestos de fórmula (**I**) también se pueden preparar de forma rutinaria de acuerdo con la ruta sintética resumida en el esquema 23. Los compuestos **133**, preparados como se ha descrito antes, se pueden convertir en los cloruros **134** por el tratamiento con cloruro de sulfurilo en un disolvente tal como, pero no limitado a DCM o CH_3CN. De forma análoga, los compuestos **135** se pueden convertir en los cloruros **136** en condiciones similares. Además, el tratamiento de los compuestos **135** con un agente tal como, pero no limitado a trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) o Deoxo-fluor en un disolvente tal como, pero no limitado a DCM, puede dar los ciclohexenos **137.** La dihidroxilación del doble enlace aislado de **137** con OsO_4 y óxido de N-metilmorfolina (NMO) en un disolvente tal como, pero no limitado a H_2O/acetona/t-BuOH proporciona los compuestos dioles **138** y **139.**

Esquema 24: Síntesis general de compuestos de fórmula (I)



En un método ilustrativo, los compuestos de fórmula (**I**) también se pueden preparar de forma rutinaria de acuerdo con la ruta sintética resumida en el esquema 24. Los compuestos **20** (R = H) del esquema 3 se pueden oxidar a las cetonas **140** con un reactivo tal como, pero no limitado a peryodinano de Dess-Martin o reactivo de Jones en un disolvente tal como, pero no limitado a CH_3CN o acetona. Los cetales **141** se pueden preparar calentando las cetonas **140** con un alcohol o diol en un disolvente tal como, pero no limitado a tolueno o benceno. La reacción se puede catalizar con un ácido tal como, pero no limitado a ácido *p*-toluenosulfónico o ácido canforsulfónico. Las cetonas **140** también se pueden bis-fluorar para dar los compuestos **142** usando un reactivo de fluoración tal como, pero no limitado a trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) o Deoxo-Fluor. Los alcoholes **20** también se pueden convertir en los fluoruros **142a** usando un reactivo de fluoración, tal como, pero no limitado a trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) o Deoxo-Fluor.

Esquema 25: Síntesis general de compuestos de fórmula (I)



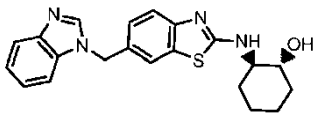
En un método ilustrativo, los compuestos de fórmula (**I**) también se pueden preparar de forma rutinaria de acuerdo con la ruta sintética resumida en el esquema 25. Los compuestos **13** del esquema 2 se pueden oxidar a los aldehídos **143** con un reactivo tal como, pero no limitado a peryodinano de Dess-Martin, en un disolvente tal como, pero no limitado a CH_3CN o DCM. Mientras tanto, los compuestos **144** fácilmente disponibles se pueden bromar con un reactivo tal como, pero no limitado a bromo o N-bromosuccimida para dar los compuestos **145.** La transmetalación de **145** con un reactivo tal como, pero no limitado a n-butil-litio seguido de tratamiento con los aldehídos **143** puede dar los alcoholes **146**, que se pueden convertir en los compuestos **147** usando procedimientos análogos a los descritos en el esquema 4 para la conversión de **30** en **32.** Los alcoholes **147** se pueden convertir además en las cetonas **148**, fluoruros **150a**, cetales **149**, y difluorocompuestos **150** usando procedimientos análogos a los descritos en el esquema 24.

La materia objeto se ha descrito de forma ilustrativa, y debe entenderse que la terminología usada se pretende que esté en la naturaleza de la descripción más que de limitación. Por lo tanto los expertos en la técnica apreciarán que condiciones tales como la elección del disolvente, temperatura de reacción, volúmenes, tiempo de reacción, pueden variar, mientras que todavía se producen los compuestos deseados. Además, un experto en la técnica apreciará que muchos de los reactivos proporcionados en los siguientes ejemplos se pueden sustituir por otros reactivos adecuados. Véase, p. ej., Smith & March, Advanced Organic Chemistry, 5ª ed. (2001). Dichos cambios y modificaciones, incluyendo sin limitación los relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, compuestos intermedios, síntesis, formulaciones y/o métodos de uso proporcionados en la presente memoria, se pueden hacer sin salirse del espíritu y alcance de la misma.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Preparación de 2-((6-((1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



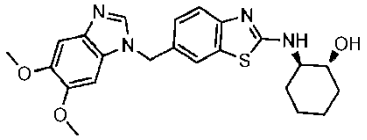
Etapa 1: El 6-((1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-bromobenzo[d]tiazol (150 mg, 44%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 2, sustituyendo el 5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol usado en el ejemplo 2 por el 1H-benzo[d]imidazol. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (s, 1H),

8,06 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,62 - 7,72 (m, 1H), 7,45 - 7,58 (m, 2H), 7,13 - 7,28 (m, 2H), 5,65 (s, 2H). LCMS (ESI) *m*/*z* 344, 346 $(M+H)^+$.

Etapa 2: El 2-((6-((1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol se obtuvo en forma de un sólido blanco (12 mg, 22%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 4 del ejemplo 2, sustituyendo el 2-bromo-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol por el 6-((1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-bromobenzo[d]tiazol de la etapa 1 de este ejemplo, y el (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol usado en el ejemplo 2 por el *trans*-2-aminociclohexanol racémico. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1H), 7,98 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,69 (m, 2H), 7,49 - 7,59 (m, 1H), 7,25 - 7,34 (m, 1H), 7,13 - 7,24 (m, 3H), 5,46 (s, 2H), 4,75 (s ancho, 1H), 3,47 - 3,59 (m, 2H), 2,02 (d, *J*= 10,9 Hz, 1H), 1,87 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 1,61 (s ancho, 2H), 1,04 - 1,36 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 379 $(M+H)^+$.

Ejemplo 2

Preparación de (1R,2R)-2-((6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: A una solución de nitrito de *terc-butilo* (4,5 ml, 37,5 mmol) y bromuro de cobre(II) (6,0 g, 27 mmol) en CH_3CN (100 ml) a t.a. se añadió una mezcla de 2-aminobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo (5,0 g, 22,5 mmol) en CH_3CN (50 ml). La suspensión de la reacción se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se inactivó con 300 ml de disolución acuosa de HCl 1 N y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice usando una mezcla de CH_2Cl_2-hexanos (4:1, v/v) como eluyente para dar el 2-bromobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco (6,2 g, 96%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (d, *J*= 1,1 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J*= 1,5, 8,7 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,43 (q, *J*= 7,2 Hz, 2H), 1,43 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 288, 286 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una disolución de 2-bromobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo (5,0 g, 17,5 mmol) de la etapa 1 de este ejemplo en CH_2Cl_2 anhidro se añadió DIBAL-H (1,0 M en CH_2Cl_2, 36,7 ml, 36,7 mmol) lentamente a -78ºC. La disolución se agitó a -78ºC durante 2 h. La mezcla resultante se inactivó con 10 ml de disolución acuosa saturada de tartrato potásico a -78ºC. Después de calentar lentamente a 0ºC, la mezcla se trató además con 50 ml de disolución acuosa saturada de tartrato potásico y se agitó a t.a. durante 2 h. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice usando una mezcla de EtOAc-hexanos (2:3, v/v) como eluyente para dar el (2-bromobenzo[d]tiazol-6-il)metanol en forma de un sólido blanco (3,4 g, 80%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,45 (dd, *J*= 1,4, 8,4 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 1,86 (s ancho, 1H). LCMS (ESI) *m*/*z* 244, 246 $(M+H)^+$.

Etapa 3: A una disolución de (2-bromobenzo[d]tiazol-6-il)metanol (205 mg, 0,83 mmol) de la etapa 2 de este ejemplo y DIEA (118 mg, 0,92 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) enfriada en un baño de hielo seco con etilenglicol-agua (4:1, v/v) se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (105 mg, 0,92 mmol). La disolución de la reacción se calentó a t.a. y se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla resultante se inactivó con 20 ml de agua. La capa acuosa separada se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron a presión reducida para dar el metanosulfonato de (2-bromobenzo[d]tiazol-6-il)metilo en forma de un sólido amarillo claro (267 mg, 100%). LCMS (ESI) *m*/*z* 322, 324 $(M+H)^+$.

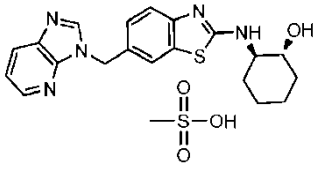
Etapa 4: A una disolución de metanosulfonato de (2-bromobenzo[d]tiazol-6-il)metilo (460 mg, 1,4 mmol) de la etapa 3 de este ejemplo en DMF (5 ml) se añadió 5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol (560 mg, 3,14 mmol) en porciones a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La disolución resultante se diluyó con 40 ml de EtOAc y se lavó con agua, salmuera. La capa orgánica separada se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró a presión reducida El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice usando una mezcla de MeOH-CH_2Cl_2 (1:20, v/v) como eluyente para dar el 2-bromo-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol en forma de un sólido amarillo claro (427 mg, 75%). LCMS (ESI) *m*/*z* 404, 406 $(M+H)^+$.

Etapa 5: A una suspensión de 2-bromo-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol (202 mg, 0,5 mmol) de la etapa 4 de este ejemplo en DMA (4 ml) se añadieron DIEA (129 mg, 1,0 mmol) y (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol (69 mg, 0,6 mmol) a t.a. La mezcla se agitó en un tubo herméticamente cerrado a 120ºC durante la noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de AcOH) y CH_3CN (0,05% de AcOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol en forma de un sólido blanco (127 mg, 58%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (s, 1H), 7,99 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,04 - 7,34 (m, 4H), 5,40 (s, 2H), 4,77 (s

ancho, 1H), 3,76 (s, 6H), 3,51 (s ancho, 1H), 1,77 - 2,14 (m, 3H), 1,61 (ancho, 2H), 1,04 - 1,38 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 439 $(M+H)^+$.

Ejemplo 3

Preparación del sal de ácido metanosulfónico del (1*R*,2*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: A una disolución de 2-bromobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo (4,8 g, 16,8 mmol) de la etapa 1 del ejemplo 2 en THF (100 ml) se añadió tiometóxido sódico (1,74 g, 25,2 mmol) lentamente a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó con Et_2O (200 ml) y se lavó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para dar el 2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco (4,18 g, 98%). RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 1,6, 8,6 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,41 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,42 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H) LCMS (ESI) *m*/*z* 254 $(M+H)^+$.

Etapa 2: El (2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metanol (4,1 g, 88%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 2 del ejemplo 2, sustituyendo el 2-bromobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo usado en el ejemplo 2 por el 2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo de la etapa 1 de este ejemplo. LCMS (ESI) *m*/*z* 212 $(M+H)^+$.

Etapa 3: A una disolución de (2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metanol (4,1 g, 19,4 mmol) de la etapa 2 de este ejemplo y DIEA (3,26 g, 25,3 mmol) en CH_2Cl_2 (200 ml) se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (2,88 g, 25,3 mmol) a 0ºC. La mezcla después se trató con dos gotas de DMF y se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se inactivó con 300 ml de disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa separada se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron a presión reducida para dar el 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol en forma de un sólido marrón claro (4,4 g, 99%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*= 8,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J*= 1,6, 8,4 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 2,80 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 231 $(M+H)^+$.

Etapa 4: A una disolución de 3H-imidazo[4,5-b]piridina (2,99 g, 25 mmol) en DMF (100 ml) se añadió lentamente hidruro sódico (60% en aceite mineral, 1,0 g, 25 mmol) a 0ºC. Después la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 20 min, se trató con una disolución del 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol de la etapa 3 de este ejemplo (4,8 g, 21 mmol) en DMF (20 ml) a 0ºC. La mezcla de reacción después se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se inactivó con 3 ml de disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con 600 ml de EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice usando una mezcla de MeOH-CH_2Cl_2 (1:30, v/v) como eluyente para dar el 6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol en forma de un sólido marrón claro (2,5 g, 38%). La regioquímica de la alquilación se determinó por un experimento de efecto nuclear Overhauser bidimensional (NOE), RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,38 (dd, *J*= 1,2, 4,8 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J*= 1,3, 8,1 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7. 81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J*= 4,8, 8,0 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 2,77 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 313 $(M+H)^+$.

Etapa 5: A una disolución de 6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol (2,5 g, 8 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml) se añadió lentamente mCPBA (70%, 2,36 g, 9,6 mmol) a 0ºC. La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La disolución resultante se diluyó con 150 ml CH_2Cl_2 y se lavó secuencialmente con disolución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$, disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró a presión reducida para dar el 6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]tiazol en forma de un sólido blanco (2,6 g, 99%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,37 (dd, *J*= 1,3, 4,7 Hz, 1H), 8,23 (d, *J*= 0,9 Hz, 1H), 7,99 - 8,18 (m, 2H), 7,63 (dd, *J*= 1,7, 8,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J*= 4,7, 8,1 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,06 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 339 $(M+H)^+$.

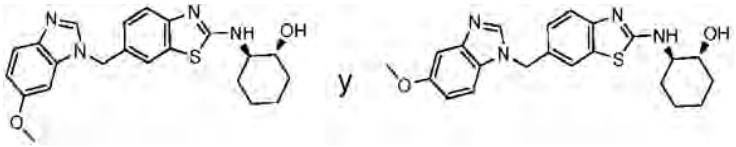
Etapa 6: A una suspensión de 6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]tiazol (1,3 g, 3,96 mmol) de la etapa 5 de este ejemplo en DMA (6 ml) se añadieron DIEA (511 mg, 3,96 mmol) y (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol (1,36 g, 11,9 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó en un tubo herméticamente cerrado a 120ºC durante 6 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con 120 ml de EtOAc y se lavó con 120 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice usando una mezcla de acetona-EtOAc (1:12, v/v) como eluyente para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol en forma de un sólido blanquecino (864 mg, 58%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,38 (dd, *J* = 1,3, 4,7 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J*=1,2, 8,0 Hz, 1H),

7,95 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,17 - 7,35 (m, 3H), 5,49 (s, 2H), 4,73 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,32 (s ancho, 1H), 1,76 - 2,12 (m, 2H), 1,61 (s ancho, 2H), 1,07 - 1,38 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 380 $(M+H)^+$.

Etapa 7: A una suspensión de (1*R*,2*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (1,84 g, 4,88 mmol) en EtOH (100 ml) se añadió ácido metanosulfónico (478 mg, 4,98 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a 55ºC durante 2 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con 15 ml de agua y se liofilizó durante la noche para dar el metanosulfonato de (1*R*,2*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol en forma de un sólido marrón claro (2,32 g, 100%), RMN ^{1}H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,80 (s, 1H), 8,50 *(dd, J*= 1,1, 4,7 Hz, 1H), 8,15 *(dd, J*= 1,1,8,1 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,36 - 7,59 (m, 3H), 5,68 (s, 2H), 3,40 - 3,65 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,06 (d, *J*= 12,2 Hz, 2H), 1,79 (d, *J*= 6,6 Hz, 2H), 1,24 - 1,55 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 380 $(M+H)^+$.

Ejemplo 4

Preparación de una mezcla de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol y (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol

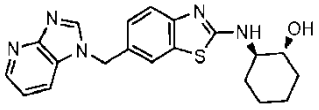


Etapa 1: Se obtuvo una mezcla de 2-bromo-6-((6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol y 2-bromo-6-((5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol (846 mg, 81%) en forma de sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 4 del ejemplo 2, sustituyendo el 5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol usado en el ejemplo 2 por el 6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol. LCMS (ESI) *m*/*z* 374, 376 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Se obtuvo una mezcla de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol y (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (119 mg, 51 %) en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 2, sustituyendo el 2-bromo-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol usado en el ejemplo 2 por la mezcla de 2-bromo-6-((6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol y 2-bromo-6-((5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol de la etapa 1 de este ejemplo. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,98 (d, *J*= 7,3 Hz, 2H), 7,58 - 7,69 (m, 2H), 7,52 (d, *J*= 8,7 Hz, 1H), 7,35 - 7,46 (m, 1H), 7,25 - 7,34 (m, 2H), 7,06 - 7,24 (m, 4H), 6,82 (ddd, *J*= 2,3, 6,8, 8,8 Hz, 2H), 5,42 (s, 4H), 4,78 (s ancho, 2H), 3,76 (d, *J*= 2,3 Hz, 6H), 3,51 (s ancho, 3H), 3,27 - 3,40 (m, 2H), 1,77 - 2,18 (m, 4H), 1,62 (d, *J*= 5,1 Hz, 4H), 1,04 - 1,42 (m, 7H). LCMS (ESI) *m*/*z* 409 $(M+H)^+$.

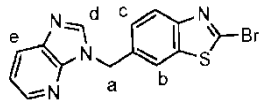
Ejemplo comparativo

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



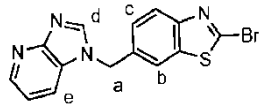
Etapa 1: A una disolución de metanosulfonato de (2-bromobenzo[d]tiazol-6-il)metilo (900 mg, 2,79 mmol) de la etapa 3 del ejemplo 2 y 1H-imidazo[4,5-b]piridina (365 mg, 3,07 mmol) en DMF (8 ml) se añadió carbonato potásico (560 mg, 3,14 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. Después se diluyó con 80 ml de EtOAc y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice usando una mezcla de MeOH-CH_2Cl_2 (1:20, v/v) como eluyente para dar tres isómeros:

Isómero 1: 6-((3H-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-bromobenzo[d]tiazol



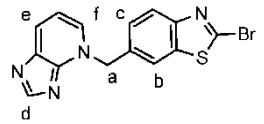
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,37 (dd, *J* = 1,3, 4,7 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,93 - 8,00 (m, 1H), 7,55 (dd, *J* = 1,5, 8,5 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 4,8, 8,0 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H). NOESY: a-b, a-c, a-d. LCMS (ESI) *m*/*z* 345, 347 $(M+H)^+$.

Isómero 2: 6-((1H-Imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)-2-bromobenzo[d]tiazol



RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,42 (dd, *J* = 1,5, 4,7 Hz, 1H), 8,08 (d, *J*= 0,9 Hz, 1H), 7,99 (td, *J* = 1,7, 8,1 Hz, 2H), 7,50 - 7,60 (m, 1H), 7,25 (dd, *J*= 4,7, 8,1 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H). NOESY: a-b, a-c, a-d, a-e. LCMS (ESI) *m*/*z* 345, 347 $(M+H)^+$.

Isómero 3: 6-((4H-Imidazo[4,5-b]piridin-4-il)metil)-2-bromobenzo[d]tiazol

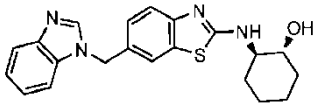


RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 - 8,51 (m, 1H), 8,28 - 8,40 (m, 2H), 8,20 (d, *J*= 0,9 Hz, 1H), 7,99 (d, *J*= 8,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J*= 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,21 - 7,35 (m, 1H), 6,04 (s, 2H). NOESY: a-b, a-c, a-f. LCMS (ESI) *m*/*z* 345, 347 $(M+H)^+$.

Etapa 2: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((1H-Imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (41 mg, 42%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 2, sustituyendo el 2-bromo-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol usado en el ejemplo 2 por el 6-((1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)-2-bromobenzo[d]tiazol (Isómero 2) de la etapa 1 de este ejemplo, RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,35 - 8,44 (m, 1H), 8,00 (d, *J*= 7,0 Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,12 - 7,36 (m, 3H), 5,50 (s, 2H), 4,77 (s ancho, 1H), 3,24 - 3,40 (m, 2H), 2,02 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 1,87 (d, *J*= 9,4 Hz, 1H), 1,62 (d, *J*= 4,9 Hz, 2H), 1,22 (d, *J* = 6,0 Hz, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 380 $(M+H)^+$.

Ejemplo 6

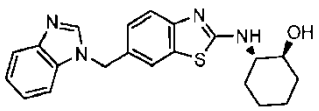
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



A una suspensión de 6-((1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-bromobenzo[d]tiazol de la etapa 1 del ejemplo 1 (34,4 mg, 0,1 mmol) en DMA (3 ml) se añadieron DIEA (15 mg, 0,12 mmol) y (1R,2R)-2-aminociclohexanol (13,8 mg, 0,12 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó en un tubo herméticamente cerrado a 120ºC durante la noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa usando una mezcla de agua (que contenía 5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (que contenía 0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C-18 como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (22 mg, 58%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,60 - 7,72 (m, 2H), 7,55 (dd, *J* = 2,6, 6,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,34 (m, 1H), 7,12 - 7,25 (m, 3H), 5,47 (s, 2H), 4,76 (s ancho, 1H), 3,26 - 3,39 (m, 2H), 2,03 (d, *J*= 10,0 Hz, 1H), 1,87 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 1,62 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 1,03 - 1,39 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 379 $(M+H)^+$.

Ejemplo 7

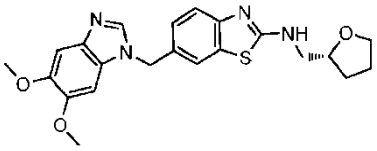
Preparación de (1*S*,2*S*)-2-((6-((1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



El (1S,2S)-2-((6-((1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (27 mg, 71%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 6, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol usado en el ejemplo 6 por el (1S,2S)-2-aminociclohexanol. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,60 - 7,72 (m, 2H), 7,55 (dd, *J* = 2,6, 6,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,34 (m, 1H), 7,11 - 7,24 (m, 3H), 5,46 (s, 2H), 4,82 (s ancho, 1H), 3,50 (s ancho, 2H), 1,82 - 2,15 (m, 2H), 1,61 (s ancho, 2H), 1,02 - 1,41 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 379 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

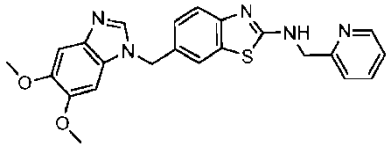
Preparación de (*R*)-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-t-il)metil)-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)benzo[d]tiazol-2-amina



La (*R*)-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)benzo[d]tiazol-2-amina (33 mg, 65%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 2, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol usado en el ejemplo 2 por la (*R*)-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 - 8,22 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 1H), 7,11 - 7,25 (m, 3H), 5,41 (s, 2H), 3,95 - 4,07 (m, 1H), 3,70 - 3,83 (m, 7H), 3,57 - 3,68 (m, 2H), 3,43 - 3,52 (m, 1H), 1,72 - 2,00 (m, 3H), 1,48 - 1,64 (m, 1H). LCMS (ESI) *m*/*z* 425 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

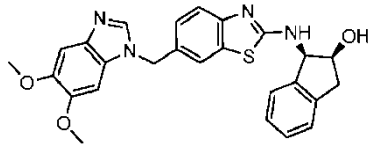
Preparación de 6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-N-(piridin-2-ilmetil)benzo[d]tiazol-2-amina



La 6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-N-(piridin-2-ilmetil)benzo[d]tiazol-2-amina (31 mg, 60%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 2, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol usado en el ejemplo 2 por la piridin-2-ilmetanamina. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (t, *J*= 5,5 Hz, 1H), 8,52 (d, *J*= 4,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,56 - 7,85 (m, 2H), 7,05 - 7,46 (m, 6H), 5,42 (s, 2H), 4,67 (d, *J*= 5,3 Hz, 2H), 3,76 (s, 6H). LCMS (ESI) *m*/*z* 432 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

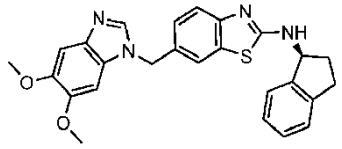
Preparación de (1*R*,2*S*)-1-((6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol



El (1*R*,2*S*)-1-((6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (27 mg, 39%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 2, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol usado en el ejemplo 2 por el (1*R*,2*S*)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol, RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,31 - 7,39 (m, 1H), 7,10 - 7,29 (m, 7H), 5,35 - 5,50 (m, 3H), 4,53 - 4,63 (m, 1H), 3,77 (d, *J*= 3,2 Hz, 6H), 3,08 (dd, *J*= 4,8, 16,1 Hz, 2H), 2,83 (d, *J*= 16,0 Hz, 1H). LCMS (ESI) *m*/*z* 473 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

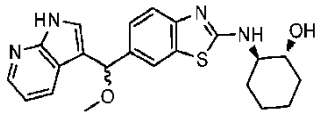
Preparación de (*S*)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-amina



La (*S*)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-amina (22 mg, 33%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 2, sustituyendo el (1R,2R)-2-aminociclohexanol usado en el ejemplo 2 por la (S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,68 (d, *J*= 0,9 Hz, 1H), 7,05 - 7,46 (m, 7H), 5,35 - 5,53 (m, 3H), 3,77 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 3,36 (s, 6H), 2,74 - 3,08 (m, 2H), 1,79 - 2,02 (m, 1H). LCMS (ESI) *m*/*z* 457 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-(metoxi(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil)benzo[d] tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



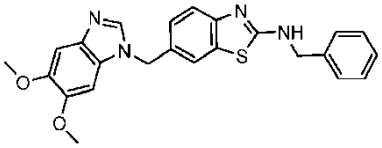
Etapa 1: A una suspensión de (2-bromobenzo[d]tiazol-6-il)metanol (400 mg, 1,6 mmol) de la etapa 2 del ejemplo 2 en DMA (6 ml) se añadieron DIEA (258 mg, 2,0 mmol) y (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol (226 mg, 2,0 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó en un tubo herméticamente cerrado a 120ºC durante la noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-(hidroximetil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol bruto en forma de un aceite marrón (445 mg, 100%), que se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LCMS (ESI) *m*/*z* 279 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una disolución de (1*R*,2*R*)-2-((6-(hidroximetil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol de la etapa 1 de este ejemplo (445 mg, 1,6 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) se añadió óxido de manganeso(IV) (696 mg, 8,0 mmol) a t.a. La suspensión de la reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el 2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-carbaldehído bruto en forma de un aceite marrón (440 mg, 99%), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m*/*z* 277 $(M+H)^+$.

Etapa 3: A una disolución de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (205 mg, 1,74 mmol) en MeOH (20 ml) se añadieron secuencialmente hidróxido potásico (162 mg, 2,9 mmol) y 2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-carbaldehído de la etapa 2 de este ejemplo (400 mg, 1,45 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 14 d. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (80 ml) y se lavó con agua, salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C-18 como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-(metoxi(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol en forma de un sólido blanco (32 mg, 5,4%). RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,70 (s ancho, 1H), 8,26 (dd, *J*= 1,4, 4,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J*= 1,3, 7,7 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,54 (m, 1H), 7,34 *(d, J* = 8,3 Hz, 1H), 6,97 - 7,11 (m, 2H), 5,64 (s ancho, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,44 - 3,67 (m, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,06 - 2,27 (m, 2H), 1,65 - 1,87 (m, 2H), 1,14 - 1,53 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 409 $(M+H)^+$.

Ejemplo 13

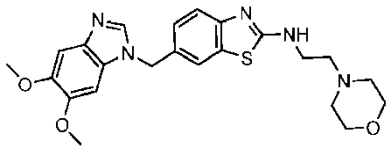
Preparación de N-bencil-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-amina



La N-bencil-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-amina (21 mg, 33%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 2, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol usado en el ejemplo 2 por la fenilmetanamina. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (t, *J*= 5,7 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,66 (d, *J*= 1,3 Hz, 1H), 7,07 - 7,47 (m, 9H), 5,41 (s, 2H), 4,57 (d, *J*= 5,7 Hz, 2H), 3,76 (s, 6H). LCMS (ESI) *m*/*z* 431 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

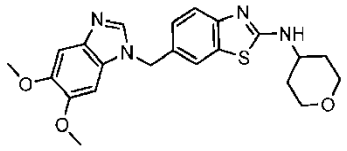
Preparación de 6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-N-(2-morfolinoetil)benzo[d]tiazol-2-amina



La 6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-N-(2-morfolinoetil)benzo[d]tiazol-2-amina (14 mg, 21%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 2, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol usado en el ejemplo 2 por la 2-morfolinoetanamina. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (s, 1H), 7,99 (t, *J*= 5,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,27 - 7,36 (m, 1H), 7,11 - 7,26 (m, 3H), 5,41 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,52 - 3,66 (m, 4H), 3,38 - 3,51 (m, 4H), 2,33 - 2,45 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 454 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

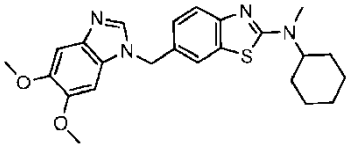
Preparación de 6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[d] tiazol-2-amina



La 6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina (34 mg, 54%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 2, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol usado en el ejemplo 2 por la tetrahidro-2H-piran-4-amina. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 7,13 - 7,25 (m, 3H), 5,41 (s, 2H), 3,81 - 4,00 (m, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,37 - 3,51 (m, 3H), 1,93 *(d, J*= 10,5 Hz, 2H), 1,37 - 1,56 (m, 2H). LCMS (ESI) *m*/*z* 425 $(M+H)^+$.

Ejemplo 16

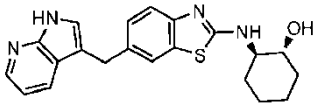
Preparación de N-ciclohexil-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-N-metilbenzo[d]tiazol-2-amina



La N-ciclohexil-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-N-metilbenzo[d]tiazol-2-amina (47 mg, 73%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 2, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol usado en el ejemplo 2 por la N-metilciclohexanamina. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (s, 1H), 7,75 *(d, J*= 1,1 Hz, 1H), 7,37 *(d, J*= 8,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 1,5, 8,3 Hz, 1H), 7,18 *(d, J* = 3,0 Hz, 2H), 5,43 (s, 2H), 3,88 (s ancho, 1H), 3,76 (s, 6H), 2,98 (s, 3H), 1,47 - 1,90 (m, 7H), 1,35 (q, *J*= 12,5 Hz, 2H), 1,03 - 1,22 (m, 1H). LCMS (ESI) *m*/*z* 437 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

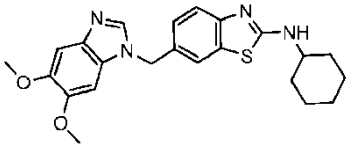
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



A una disolución de (1*R*,2*R*)-2-((6-(metoxi(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (20 mg, 0,049 mmol) de la etapa 3 del ejemplo 12 en CH_3CN (10 ml) se añadieron trietilsilano (11,4 mg, 0,092 mmol) y TFA (10,4 mg, 0,092 mmol) a t.a. La mezcla se agitó a 60ºC durante la noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de AcOH) y CH_3CN (0,05% de AcOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (5,7 mg, 31%) en forma de un sólido marrón. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,71 (s ancho, 1H), 9,56 (s ancho, 1H), 8,23 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,26 - 7,42 (m, 3H), 7,07 (dd, *J*= 4,9, 7,9 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,53 (s ancho, 1H), 3,27 - 3,43 (m, 2H), 1,83 - 2,12 (m, 2H), 1,66 (s ancho, 2H), 1,27 (s ancho, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 379 $(M+H)^+$.

Ejemplo 18

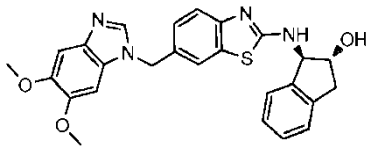
Preparación de N-ciclohexil-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazo1-2-amina



La N-ciclohexil-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-amina (41 mg, 66%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 2, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol usado en el ejemplo 2 por la ciclohexanamina. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (s, 1H), 7,97*(d, J* = 7,5 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,27 - 7,36 (m, 1H), 7,08 - 7,25 (m, 3H), 5,40 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,60 - 3,71 (m, 1H), 1,95 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,49 - 1,80 (m, 3H), 1,06 - 1,46 (m, 5H). LCMS (ESI) *m*/*z* 423 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

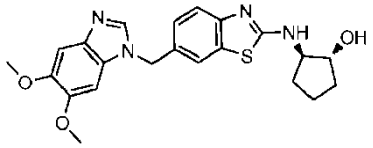
Preparación de (1*R*,2*R*)-1-((6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol



El (1*R*,2*R*)-1-((6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (41 mg, 66%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 2, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol usado en el ejemplo 2 por el (1*R*,2*R*)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol, RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,32 - 7,43 (m, 1H), 7,05 - 7,31 (m, 7H), 5,44 (s, 2H), 5,18 (t, *J*= 6,9 Hz, 1H), 4,30 (q, *J*= 6,9 Hz, 1H), 3,77 (d, *J*= 3,0 Hz, 6H), 3,38 (s ancho, 1H), 3,16 (dd, *J* = 7,0, 15,4 Hz, 1H), 2,75 (dd, *J* = 7,2, 15 ,4 Hz, 1H). LCMS (ESI) *m*/*z* 473 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

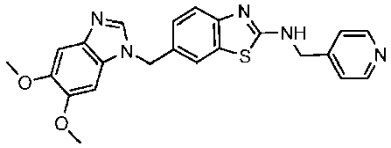
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclopentanol



El (1R,2R)-2-((6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclopentanol (31 mg, 49%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 2, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol usado en el ejemplo 2 por el (1*R*,2*R*)-2-aminociclopentanol. RMN ^{1}H (300MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (s, 1 H), 8,05 (d, *J*=6,6 Hz, 1 H), 7,64 (d, *J*=1,1 Hz, 1 H), 7,28 - 7,37 (m, 1 H), 7,11 - 7,26 (m, 3 H), 5,41 (s, 2 H), 4,95 (s ancho, 1 H), 3,91 - 4,03 (m, 1 H), 3,81 - 3,91 (m, 1 H), 3,76 (s, 6 H), 1,75 - 1,94 (m, 2 H), 1,56 - 1,74 (m, 2 H), 1,39 - 1,55 (m, 2 H). LCMS (ESI) *m*/*z* 425 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

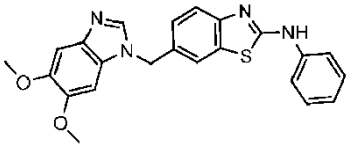
Preparación de 6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-N-(piridin-4-ilmetil)benzo[d]tiazol-2-amina



La 6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-N-(piridin-4-ilmetil)benzo[d]tiazol-2-amina (29 mg, 45%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 2, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol usado en el ejemplo 2 por la piridin-4-ilmetanamina. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (t, *J*= 5,8 Hz, 1H), 8,50 (d, *J*= 5,7 Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,68 (d, *J*= 0,9 Hz, 1H), 7,06 - 7,42 (m, 6H), 5,42 (s, 2H), 4,62 (d, *J*= 5,5 Hz, 2H), 3,76 (s, 6H). LCMS (ESI) *m*/*z* 432 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

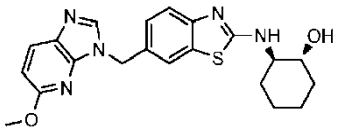
Preparación de 6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-N-fenilbenzo[d]tiazol-2-amina



A una suspensión de 2-bromo-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol (60 mg, 0,148 mmol) de la etapa 4 del ejemplo 2 en anilina (0,6 ml) se añadió DIEA (23 mg, 0,178 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó en un tubo herméticamente cerrado a 120ºC durante 48 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar la 6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-N-fenilbenzo[d]tiazol-2-amina (31 mg, 50%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,53 (s ancho, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,71 - 7,82 (m, 3H), 7,56 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,42 (m, 3H), 7,19 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 7,01 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,77 (s, 6H). LCMS (ESI) *m*/*z* 417 $(M+H)^+$.

Ejemplo 23

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d] tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: A una disolución agitada de 4-aminobenzonitrilo (10,0 g, 84,7 mmol) en MeCN (100 ml) a 90ºC se añadió lentamente N-clorosuccinimida (12,4 g, 93 mmol). Después de la adición de N-clorosuccinimida, la mezcla de reacción se agitó a 90ºC durante 2 h. La mezcla de reacción después se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 500 ml de CH_2Cl_2 y se lavó con disolución acuosa de NaOH al 5%. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para dar el 4-amino-3-clorobenzonitrilo en forma de un sólido marrón claro (12,2 g, 95%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J*= 1,8, 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,63 (s ancho, 2H).

Etapa 2: A una disolución de 4-amino-3-clorobenzonitrilo (12,2 g, 80,2 mmol) de la etapa 1 de este ejemplo en DMF (60 ml) se añadió *O*-etil-carbonoditioato de etilo (28,9 g, 180,7 mmol) a t.a. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se acidificó con disolución acuosa de HCl 2 N. Los sólidos marrón claro se recogieron y se secaron en un horno con vacío durante la noche. Después los sólidos se calentaron a reflujo con 500 ml de $CHCl_3$ durante 10 min. Después de enfriar a t.a., la mezcla se trató con 200 ml de hexanos y se trató con ultrasonidos durante 20 min. El sólido marrón pálido se recogió por filtración para dar el 2-mercaptobenzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (12,9 g, 84%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,16 (s ancho, 1H), 8,23 (d, *J*= 0,9 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J*= 1,3, 8,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,51 (m, 1H).

Etapa 3: Se suspendió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 1,92 g, 48 mmol) en DMF (60 ml) a 0ºC y se añadió lentamente 2-mercaptobenzo[d]tiazol -6-carbonitrilo (5,76 g, 30 mmol) de la etapa 2 de este ejemplo. Cuando cesó la evolución de gas, se añadió yodometano (8,4 ml, 135 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió 300 ml de agua y el precipitado se recogió por filtración para dar el 2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo en forma de un sólido amarillo claro (5,47 g, 89%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 1,5, 8,5 Hz, 1H), 2. 83 (s, 3H).

Etapa 4: A una disolución de 2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo (10,0 g, 48,5 mmol) de la etapa 3 de este ejemplo en THF (150 ml) se añadió lentamente disolución de hidruro de litio y aluminio (2,0 M en THF, 50,9 ml, 101,9 mmol) a -78ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente a 0ºC y se agitó a 0ºC durante 3 h, se trató con 4 ml de agua, 4 ml de NaOH ac. al 10% y 12 ml de agua. La mezcla de reacción resultante se agitó a t.a. durante 1 h antes de filtrar a través de una almohadilla de Celite, y los precipitados se lavaron con 100 de ml EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice usando una mezcla de MeOH-CH_2Cl_2 (1:2, v/v) como eluyente para dar la (2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metanamina en forma de un aceite amarillo (3,5 g, 34%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,35 (dd, *J*= 1,4, 8,4 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,55 (s, 2H). LCMS (ESI) *m*/*z* 211 $(M+H)^+$.

Etapa 5: A una disolución de 2-cloro-6-metoxi-3-nitropiridina (430 mg, 2,3 mmol) en DMF (6 ml) se añadió lentamente (2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metanamina (437 mg, 2,1 mmol) de la etapa 4 de este ejemplo a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción resultante se diluyó con 60 ml de EtOAc y se lavó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice usando CH_2Cl_2 como eluyente para dar la 6-metoxi-N-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3-nitropiridin-2-amina en forma de un sólido amarillo (431 mg, 57%). LCMS (ESI) *m*/*z* 363 $(M+H)^+$.

Etapa 6: A una mezcla de 6-metoxi-N-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3-nitropiridin-2-amina (431 mg, 1,19 mmol) de la etapa 5 de este ejemplo en ácido acético (6 ml) se añadió lentamente zinc en polvo (235 mg, 3,57 mmol) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 20 min y después se agitó a t.a. durante 4 h. La mezcla de reacción resultante se diluyó con 30 ml de EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se neutralizó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice usando una mezcla de EtOAc-CH_2Cl_2 (1:3, v/v) como eluyente para dar la 6-metoxi-N^2-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)piridina-2,3-diamina en forma de un aceite marrón (389 mg, 98%). LCMS (ESI) *m*/*z* 333 $(M+H)^+$.

Etapa 7: A una disolución de trietoximetano (5 ml) se añadió 6-metoxi-N^2-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)piridina-2,3-diamina (332 mg, 1,0 mmol) de la etapa 6 de este ejemplo a t.a. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice usando una mezcla de EtOAc-CH_2Cl_2 (de 0 a 100%, v/v) como eluyente para dar el 6-((5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol en forma de un sólido marrón (180 mg, 53%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, *J*= 8,7 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H),

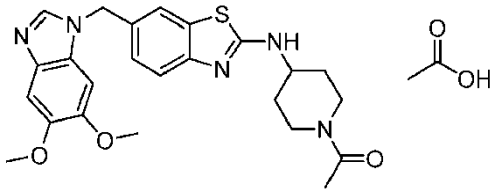
7,70 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 1,7, 8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,78 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 343 $(M+H)^+$.

Etapa 8: El (6-((5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]tiazol (180 mg, 100%) se obtuvo en forma de un sólido blanquecino usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 3, sustituyendo el 6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol usado en el ejemplo 3 por el 6-((5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol de la etapa 7 de este ejemplo. LCMS (ESI) *m*/*z* 359 $(M+H)^+$.

Etapa 9: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (36 mg, 35%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 2, sustituyendo el 2-bromo-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol usado en el ejemplo 2 por el 6-((5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]tiazol de la etapa 8 de este ejemplo, RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (s, 1H), 7,90 - 8,08 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,69 (d, *J*= 8,5 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,76 (s ancho, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,51 (s ancho, 2H), 1,76 - 2,17 (m, 2H), 1,61 (s ancho, 2H), 1,04 - 1,42 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 410 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

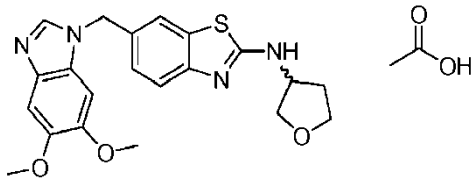
Preparación de sal de ácido acético de 1-(4-((6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)piperidin-1-il)etanona



Una mezcla agitada de 2-bromo-6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol (80 mg, 0,198 mmol) del ejemplo 2, 1-(4-aminopiperidin-1-il)etanona (56 mg, 0,396 mmol) y DIEA (77 mg, 0,594 mmol) en DMA anhidra (1 ml) se calentó a 120ºC durante 15 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C-18 como la fase estacionaria para dar el acetato de la 1-(4-((6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)piperidin-1-il)etanona (7 mg, 7%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (s, 1H), 8,08 (d, *J*= 7,2 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 7,14 - 7,25 (m, 3H), 5,41 (s, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,75 - 3,77 (m, 7H), 3,11 - 3,24 (m, 2H), 2,78 - 2,85 (m, 1H), 1,95 - 2,05 (m, 4H), 1,89 (s, 3H), 1,19 - 1,48 (m, 2H). LCMS (ESI) *m*/*z* 466 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

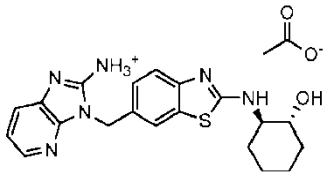
Preparación de sal de ácido acético de (*R*,S)-6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina



Una mezcla agitada de 2-bromo-6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol (80 mg, 0,198 mmol) del ejemplo 2, (*R*,*S*)-tetrahidrofuran-3-amina (34 mg, 0,396 mmol) y DIEA (77 mg, 0,594 mmol) en DMA anhidra (1 ml) se calentó a 120ºC durante 3 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C-18 como la fase estacionaria para dar el acetato de (*R*,*S*)-6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (15 mg, 16%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,66 (d, *J*= 1,1 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,14-7,26 (m, 3H), 5,42 (s, 2H), 4,39 (s ancho, 1H), 3,59 - 3,88 (m, 11H), 2,12 - 2,26 (m, 1H), 1,88 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 411 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

Preparación de sal de ácido acético de 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-aminio

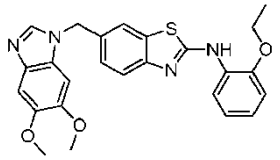


Etapa 1: La 3-((2-bromobenzo[d]tiazol-6-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina (34 mg, 20%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 4 del ejemplo 2, sustituyendo el 5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol usado en el ejemplo 2 por la 3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina. RMN ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,97 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,51 (d, *J*=5,5 Hz, 2 H), 7,35 (dd, *J*=8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,14 - 7,23 (m, 1 H), 7,05 - 7,14 (m, 3 H), 5,28 (s, 2 H).

Etapa 2: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((2-amino-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (14 mg, 36%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 2, sustituyendo el 2-bromo-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol usado en el ejemplo 2 por la 3-((2-bromobenzo[d]tiazol-6-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina de la etapa 1 de este ejemplo. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J*=1,1 Hz, 1 H), 7,27 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,02 - 7,19 (m, 3 H), 6,91 (t, *J*=7,1 Hz, 1 H), 6,76 - 6,85 (m, 1 H), 6,54 (s, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 4,77 (s ancho, 1 H), 3,11 (s ancho, 2 H), 1,95 - 2,16 (m, 2 H), 1,87 (s, 3 H), 1,62 (d, *J*=4,5 Hz, 2 H), 1,01 - 1,41 (m, 4 H). LCMS (ESI) *m*/*z* 395 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

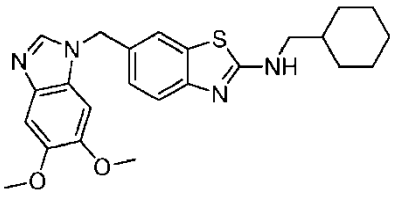
Preparación de 6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-*N*-(2-etoxifenil)benzo[*d*]tiazol-2-amina



A una suspensión de 2-bromo-6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol (60 mg, 0,15 mmol) del ejemplo 2 y 2-etoxianilina (61 mg, 0,46 mmol) en DMA anhidra (600 µl) a t.a. se añadió DIEA (155 µl, 0,90 mmol). La mezcla se calentó en un tubo herméticamente cerrado a 110ºC durante 72 h. Después de enfriar a t.a., la disolución de la reacción resultante se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar la 6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-*N*-(2-etoxifenil)benzo[*d*]tiazol-2-amina (15,2 mg, 22%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,69 (s, 1H), 8,31 - 8,44 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 *(d, J*= 1,1 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 1,5, 8,3 Hz, 1H), 7,19 (d, *J*= 2,4 Hz, 2H), 6,91 - 7,07 (m, 3H), 5,47 (s, 2H), 4,12 (q, *J*= 6,8 Hz, 2H), 3,76 (s, 6H), 1,37 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 461 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

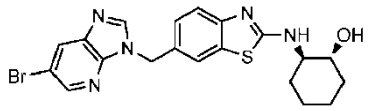
Preparación de *N*-(ciclohexilmetil)-6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-amina



Una mezcla agitada de 2-bromo-6-((5,6-dimetoxi-1*H*benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol (70 mg, 0,173 mmol) del ejemplo 2, ciclohexanometilamina (39 mg, 0,346 mmol) y DIEA (67 mg, 0,519 mmol) en DMA anhidra (1,5 ml) se calentó a 100ºC durante 2,5 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C-18 como la fase estacionaria para dar la *N*-(ciclohexilmetil)-6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-amina (25 mg, 33%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (s ancho, 1H), 8,04 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,12 - 7,24 (m, 3H), 5,40 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,17 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,49 - 1,78 (m, 6H), 1,07 - 1,27 (m, 3H), 0,84 - 1,02 (m, 2H). LCMS (ESI) *m*/*z* 437 $(M+H)^+$.

Ejemplo 29

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: La 5-bromo-N-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3-nitropiridin-2-amina (605 mg, 44%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 23, sustituyendo la 2-cloro-6-metoxi-3-nitropiridina usada en el ejemplo 23 por la 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina. LCMS (ESI) *m*/*z* 409, 411 $(M+H)^+$.

Etapa 2: La 5-bromo-N^2-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)piridina-2,3-diamina (170 mg, 30%) se obtuvo en forma de un aceite amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 23, sustituyendo la 6-metoxi-N-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3-nitropiridin-2-amina usada en el ejemplo 23 por la 5-bromo-N-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3-nitropiridin-2-amina de la etapa 1 de este ejemplo. LCMS (ESI) *m*/*z* 381, 383 $(M+H)^+$.

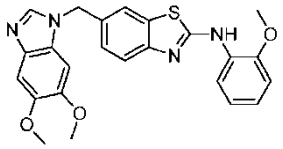
Etapa 3: El 6-((6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol (71 mg, 40%) se obtuvo en forma de un sólido blanquecino usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 7 del ejemplo 23, sustituyendo la 6-metoxi-N^2-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)piridina-2,3-diamina usada en el ejemplo 23 por la 5-bromo-N^2-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)piridina-2,3-diamina de la etapa 2 de este ejemplo. LCMS (ESI) *m*/*z* 391, 393 $(M+H)^+$.

Etapa 4: El 6-((6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]tiazol (73 mg, 100%) se obtuvo en forma de un sólido blanquecino usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 8 del ejemplo 23, sustituyendo el 6-((5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol usado en el ejemplo 23 por el 6-((6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol de la etapa 3 de este ejemplo. LCMS (ESI) *m*/*z* 407, 409 $(M+H)^+$.

Etapa 5: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-Bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (22 mg, 27%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 2, sustituyendo el 2-bromo-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol usado en el ejemplo 2 por el 6-((6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]tiazol de la etapa 4 de este ejemplo, RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,15 - 7,36 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,78 (s ancho, 1H), 3,51 (s ancho, 1H), 1,96 - 2,13 (m, 1H), 1,87 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,61 (s ancho, 2H), 1,01 - 1,40 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 458, 460 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

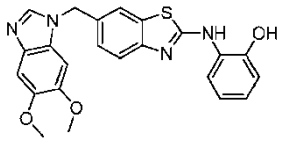
Preparación de 6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-*N*-(2-metoxifenil)benzo[*d*]tiazol-2-amina



A una suspensión de 2-bromo-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol (26 mg, 0,063 mmol) del ejemplo 2 y 2-metoxianilina (15,5 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (0,30 ml) a t.a. se añadió Cs_2CO_3 (41 mg, 0,13 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla durante 5 min seguido de la adición de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (3,0 mg, 0,005 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (2,3 mg, 0,003 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla durante 5 min adicionales y después la mezcla se calentó en un tubo herméticamente cerrado a 100°C durante 4 h. Después de enfriar a t.a., La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite y el filtrado se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar la 6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-*N*-(2-metoxifenil)benzo[*d*]tiazol-2-amina (9,4 mg, 33%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,85 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,3 Hz, *1*H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 1,5, 8,3 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 6,92 - 7,09 (m, 3H), 5,46 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (d, *J* = 0,8 Hz, 6H). LCMS (ESI) *m*/*z* 447 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

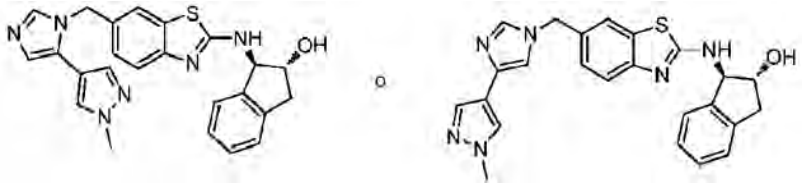
Preparación de 2-((6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)fenol



A una suspensión de 2-bromo-6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol (70 mg, 0,17 mmol) del ejemplo 2 y 2-aminofenol (95 mg, 0,87 mmol) en DMA anhidra (300 µl) a t.a. se añadió DIEA (90 µl, 0,52 mmol). La mezcla se agitó y calentó en un tubo herméticamente cerrado a 110ºC durante 96 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar el 2-((6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)fenol (12 mg, 16%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,77 (s ancho, 1H), 8,14 - 8,26 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,24 - 7,29 (m, 1H), 7,16 - 7,22 (m, 2H), 6,79 - 6,92 (m, 3H), 5,46 (s, 2H), 3,76 (s, 6H). LCMS (ESI) *m*/*z* 461 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

Preparación de (1*R*,2*R*)-1-((6-((4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol o (1*R*,2*R*)-1-((6-((5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol (alternativa del ejemplo 83)



Etapa 1: A una mezcla agitada de DMF (15 ml) y NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 539 mg, 21 mmol) a 0ºC en atmósfera de argón se añadió 4-bromo-1*H*-imidazol (3 g, 20 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante 5 min a 0ºC. Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (4,3 ml, 24 mmol) en DMF (3 ml). Después de agitar a 0ºC durante 1 h, la mezcla se calentó lentamente a t.a. y se agitó durante 6 h. La mezcla después se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La capa de EtOAc se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 100% de hexanos a 100% de EtOAc) para dar una mezcla de regioisómeros de 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol y 5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol en forma de un aceite (2,9 g, 53%). LCMS (ESI) *m*/*z* 277 y 279 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una mezcla de 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol y 5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol (345 mg, 1,3 mmol) de la etapa 1 de este ejemplo, y éster de pinacol del ácido 1-metilpirazol-4-borónico (390 mg, 1,9 mmol) en DME (3 ml) se añadió K_2CO_3 (691, 5 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla durante 5 min seguido de la adición de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (44 mg, 0,06 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla durante 5 min adicionales. Después el recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 100ºC durante 15 h. La mezcla se enfrió a t.a., después se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La capa de EtOAc se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100% de CH_2Cl_2 a 10% de MeOH en CH_2Cl_2 para dar una mezcla de regioisómeros de 1-metil-4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-4-il)-1*H*-pirazol y 1-metil-4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-5-il)-1*H*-pirazol en forma de un aceite (280 mg, 82%). LCMS (ESI) *m*/*z* 280 $(M+H)^+$.

Etapa 3: Una mezcla de 1-metil-4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-4-il)-1-pirazol y 1-metil-4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-5-il)-1H-pirazol (170 mg, 0,7 mmol) de la etapa 2 de este ejemplo se agitó en una mezcla 1:1 de TFA y CH_2Cl_2 (5 ml) durante 15 h. La mezcla después se concentró a presión reducida para dar el 4-(1*H*-imidazol-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol (248 mg) en forma de un aceite y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m*/*z* 149 $(M+H)^+$.

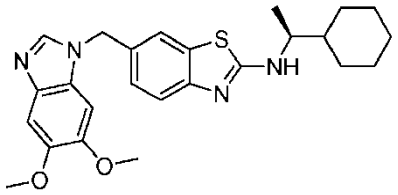
Etapa 4: A una mezcla agitada de 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (209 mg, 0,9 mmol) de la etapa 4 del ejemplo 36 y 4-(1*H*-imidazol-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol (248 mg, 1,0 mmol) de la etapa 3 de este ejemplo, en DMF anhidra (3,0 ml) se añadió K_2CO_3 (700 mg, 5 mmol). Después de agitar durante 3 h a 80ºC, la mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se repartió entre EtOAc (150 ml) y agua (50 ml). La capa de EtOAc se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyendo de forma isocrática con MeOH en CH_2Cl_2 al 1%) para dar por separado el 6-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol y el 6-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol en forma de sólidos blancos. El primer regioisómero que eluye se denomina el regioisómero 1 (55 mg, 16%) y el segundo regioisómero que eluye se denomina el regioisómero 2 (142 mg, 42%). La regioquímica de la alquilación se examinó por experimento de efecto nuclear Overhauser (NOE) bidimensional pero no fue concluyente. Regioisómero 1: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,08 - 7,14 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,78 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 342 $(M+H)^+$. Regioisómero 2: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,60-7,71 (m, 2H), 7,47 - 7,56 (m, 2H), 7,22 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,76 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 342 $(M+H)^+$.

Etapa 5: A una mezcla agitada del regioisómero 1 de la etapa 4 de este ejemplo (55 mg, 0,2 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) a 0ºC se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico al 70 - 75% (40 mg, 0,2 mmol). Después de agitar la mezcla a 0ºC durante 2 h, se añadió disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y la capa de CH_2Cl_2 se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el 6-((5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol o el 6-((4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (55 mg) en forma de una espuma blanca. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m*/*z* 356 $(M+H)^+$.

Etapa 6: A una mezcla de 6-((5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H* imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol o 6-((4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (55 mg, 0,2 mmol) de la etapa 5 de este ejemplo y (1*R*,2*R*)-1-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol (48 mg, 0,4 mmol) NMP (1,5 ml) se añadió DIEA (112 µl, 0,8 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150ºC en el reactor de microondas Biotage durante 2 h. La mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar un solo compuesto identificado como el (1*R*,2*R*)-1-((6-((4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol o el (1*R*,2*R*)-1-((6-((5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol (alternativo al ejemplo 83) (6 mg, 7%) en forma de un polvo blanco. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,72 - 7,86 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,28 - 7,39 (m, 2H), 7,12 - 7,26 (m, 4H), 7,01 (s, 1H), 6,92 (dd, *J* = 1,7, 8,3 Hz, 1H), 5,52 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), 2,74 (m, 1H). LCMS (ESI) *m*/*z* 443 $(M+H)^+$.

Ejemplo 33

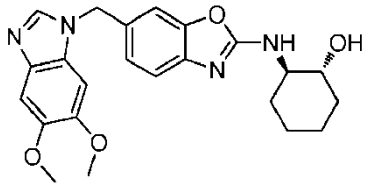
Preparación de (*S*)-*N*-(1-ciclohexiletil)-6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-amina



Una mezcla agitada de 2-bromo-6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol del ejemplo 2 (80 mg, 0,198 mmol), (*S*)-(+)-1-ciclohexiletilamina (50 mg, 0,396 mmol) y DIEA (77 mg, 0,594 mmol) en DMA anhidra (2 ml) se calentó a 100ºC durante 72 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar la (*S*)-*N*-(1-ciclohexiletil)-6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-amina (48 mg, 54%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,12 - 7,23 (m, 3H), 5,40 (s, 2H), 3,76 (2 × s, 6H), 1,55 - 1,79 (m, 6H), 1,32 (m, 1H), 0,93 - 1,22 (m, 8H). LCMS (ESI) *m*/*z* 451 $(M+H)^+$.

Ejemplo 34

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: A una disolución agitada de (2-(metiltio)benzo[*d*]oxazol-6-il)metanol (1,2 g, 6,15 mmol) del ejemplo 56 y DIEA (1,19 g, 9,23 mmol) en DCM anhidro (40 ml) a 0ºC se añadió gota agota cloruro de metanosulfonilo (771 mg, 6,77 mmol). La mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 2 h adicionales. La mezcla se repartió entre disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y DCM. La capa orgánica se separó y se lavó con HCl ac. 2 M. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar una mezcla 9:1 de metanosulfonato de (2-(metiltio)benzo[*d*]oxazol-6-il)metilo y 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[*d*]oxazol (1,45 g) en forma de un sólido rosa claro que no se purificó más. Metanosulfonato de (2-(metiltio)benzo[*d*]oxazol-6-il)metilo: RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,78 (s, 3H); 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[*d*]oxazol: RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 1,3, 8,1 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 2,77 (s, 3H).

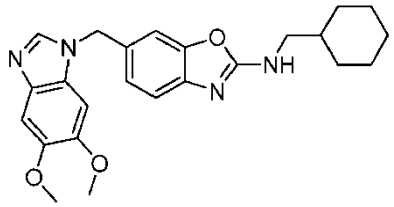
Etapa 2: A una disolución agitada de una mezcla 9:1 de metanosulfonato de (2-(metiltio)benzo[*d*]oxazol-6-il)metilo y 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[*d*]oxazol (1,45 g) de la etapa 1 de este ejemplo y 5,6-dimetoxibencimidazol (945 mg, 5,31 mmol) en DMF anhidra (10 ml) a t.a. se añadió K_2CO_3 sólido (1,47 g, 10,62 mmol). La mezcla se agitó a t.a.

durante 3 h. La mezcla se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se separó y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con 100% de DCM a 10% de MeOH en DCM para dar el 6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]oxazol (430 mg) en forma de un sólido. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 2,73 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 356 $(M+H)^+$.

Etapa 3: A una disolución agitada de 6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]oxazol (160 mg, 0,451 mmol) de la etapa 2 de este ejemplo en DCM (2 ml) a 0ºC se añadió ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (114 mg, 0,496 mmol) y la mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 2,5 h adicionales. Se añadió a la mezcla disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido (121 mg). El sólido se disolvió en DMA anhidra (2 ml) y después se añadieron (1*R*,2*R*)-(-)-2-aminociclohexanol (38 mg, 0,324 mmol) y DIEA (63 mg, 0,486 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 90ºC durante 15 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH), CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C-18 como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol (35 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,11 - 7,21 (m, 4H), 5,41 (s, 2H), 4,70 (s ancho, 1H), 3,76 (s, 6H), 1,80 - 2,00 (m, 2H), 1,55 - 1,67 (m, 2H), 1,15 - 1,30 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 423 $(M+H)^+$.

Ejemplo 35

Preparación de *N*-(ciclohexilmetil)-6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-amina

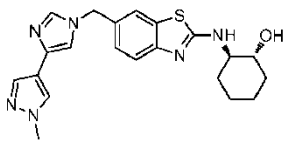


Etapa 1: A una disolución agitada de 6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]oxazol (270 mg, 0,761 mmol) de la etapa 2 del ejemplo 34 en DCM (5 ml) a 0ºC se añadió ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (262 mg, 1,14 mmol), y la mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 4,5 h adicionales. A la mezcla se añadió disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con 100% de DCM a MeOH en DCM al 10% para dar el 6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]oxazol (127 mg, 45%) en forma de un sólido. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (s, 1H), 7,85 - 7,92 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,18 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 372 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Una mezcla agitada de 6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]oxazol (60 mg, 0,162 mmol), ciclohexilmetilamina (36 mg, 0,323 mmol) y DIEA (63 mg, 0,485 mmol) en DMA anhidra (2 ml) se calentó a 90ºC durante 15 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc), CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar *N*-(ciclohexilmetil)-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-amina (20 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (s, 1H), 7,99 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,11 - 7,24 (m, 4H), 5,42 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,11 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,50 - 1,79 (m, 7H), 1,07 - 1,26 (m, 2H), 0,81 - 1,00 (m, 2H). LCMS (ESI) *m*/*z* 421 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-*l*-*il*)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: A una mezcla agitada de $CuBr_2$ (6,5 g, 0,03 mol) y nitrito de *t*-butilo (3,9 g, 0,04 mol) en CH_3CN (100 ml) a 0ºC en atmósfera de argón se añadió 2-aminobenzo[*d*]tiazol-6-carboxilato de etilo (5,0 g, 0,02 mol) en porciones.

Después de agitar a 0ºC durante 15 min, la mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó en atmósfera de argón durante 2 h. Se añadió HCl 2 N (300 ml) y la disolución resultante se extrajo con EtOAc (2 X 200 ml). Las capas combinadas de EtOAc se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100% de hexanos a EtOAc en hexanos al 50% para dar el 2-bromobenzo[*d*]tiazol-6-carboxilato de etilo (3,94 g, 61%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,05 - 8,12 (m, 2H), 4,37 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 286 y 288 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una mezcla agitada del 2-bromobenzo[*d*]tiazol-6-carboxilato (2,3 g, 7,9 mmol) de la etapa 1 de este ejemplo en THF (15 ml) a 0ºC se añadió tiometóxido sódico (607 mg, 8,7 mmol) en una porción. La mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 20 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (150 ml) y agua (100 ml). La capa de EtOAc se separó y se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el 2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-carboxilato de etilo (1,7 g, 83%) en forma de un sólido amarillo que no requería purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 4,35 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,35 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 254 $(M+H)^+$.

Etapa 3: A una mezcla agitada de 2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-carboxilato de etilo (1,7 g, 6,6 mmol) de la etapa 2 de este ejemplo en CH_2Cl_2 (50 ml) a -78ºC en atmósfera de argón se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio 1 M en CH_2Cl_2 (13,8 ml, 13,8 mmol). Después de agitar la mezcla a -78ºC en atmósfera de argón durante 3 h, se dejó calentar lentamente a 0ºC. A la mezcla con agitación se añadió una disolución acuosa saturada de tartrato de potasio y sodio (50 ml) y la mezcla se dejó calentar lentamente a t.a. Después la mezcla se agitó durante 12 h, la capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100% de hexanos a 100% de EtOAc para dar el (2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metanol (1,05 g, 76%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 1,3, 8,3 Hz, 1H), 5,32 *(t, J* = 5,7 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 212 $(M+H)^+$.

Etapa 4: A una mezcla agitada de (2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metanol (1,05 g, 5 mmol) de la etapa 3 de este ejemplo y DIEA (1,3 ml, 7,5 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (20 ml) en atmósfera de argón a -10ºC se añadió gota a gota una disolución de cloruro de metanosulfonilo (0,6 g, 5,5 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). La mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 3 h. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (190 mg, 1,7 mmol) adicional, y la mezcla se agitó durante 2 h adicionales. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. Después la mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (200 ml). La capa de CH_2Cl_2 se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (1,0 g, 88%) en forma de un sólido rojo claro. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m*/*z* 230 $(M+H)^+$.

Etapa 5: A una mezcla agitada de 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (0,2 g, 0,9 mmol) de la etapa 4 de este ejemplo y 4-bromo-1*H*-imidazol (0,2 g, 1,3 mmol) en DMF anhidra (3,0 ml) se añadió K_2CO_3 (0,37 g, 2,7 mmol). Después de agitar durante 3 h a t.a., la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La capa de EtOAc se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos al 30% a 100% de EtOAc para dar el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (160 mg, 54%) en forma de un aceite amarillo. La regioquímica de la alquilación se determinó por experimento de efecto nuclear Overhauser (NOE) bidimensional. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 1,7, 8,5 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,80 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 340 y 342 $(M+H)^+$.

Etapa 6: A una mezcla agitada de 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (105 mg, 0,3 mmol) de la etapa 5 de este ejemplo en CH_2Cl_2 (15 ml) a 0ºC se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico al 70 - 75% (91 mg, 0,4 mmol). Después de agitar la mezcla a 0ºC durante 2 h, se añadió disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y la capa de CH_2Cl_2 se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (130 mg) en forma de una espuma blanca. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m*/*z* 356 y 358 $(M+H)^+$.

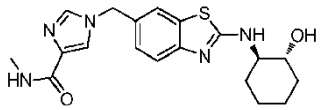
Etapa 7: A una suspensión de 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (130 mg, 0,37 mmol) de la etapa 6 de este ejemplo y (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol (126 mg, 1 mmol) en DMA anhidra (1,0 ml) se añadió DIEA (320 µl, 1,8 mmol). La mezcla se calentó en un tubo herméticamente cerrado a 110ºC durante 7 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se añadió agua lentamente mientras se agitaba para dar un precipitado. La mezcla se agitó durante 10 min y el sólido se recogió por filtración para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (100 mg, 68%) en forma de un sólido marrón claro. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m*/*z* 407 y 409 $(M+H)^+$.

Etapa 8: A una suspensión de (1*R*,2*R*)-2-((6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (50 mg, 0,12 mmol) de la etapa 7 de este ejemplo y éster de pinacol del ácido 1-metilpirazol-4-borónico (51 mg, 0,25 mmol) en una mezcla de DME (0,7 ml) y H_2O (0,3 ml) se añadió K_2CO_3 (68 mg, 0,5 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla durante 5 min. A la mezcla se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (14 mg, 0,01 mmol). Se burbujeó

argón en la mezcla durante 5 min. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 100ºC durante 16 h. Se añadieron porciones adicionales del éster de pinacol del ácido 1-metilpirazol-4-borónico (51 mg, 0,25mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (14 mg, 0,01 mmol) a la mezcla y se burbujeó argón en la mezcla durante 5 min. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 110ºC durante 4 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se repartió entre EtOAc (100 ml) y K_2CO_3 ac. 1 N (50 ml). La capa de EtOAc se separó y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (10,3 mg, 20%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,54 - 7,62 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16 (dd, *J* = 1,3, 8,3 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,75 (m ancho, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,52 (s ancho, 1H), 3,34 (s ancho, 1H), 2,04 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 1,88 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 1,55 - 1,66 (m, 2H), 1,10 - 1,33 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 409 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

Preparación de 1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-*N*-metil-1*H*-imidazol-4-carboxamida



Etapa 1: A una mezcla agitada de 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (500 mg, 2,2 mmol) del ejemplo 36 y 4-imidazolcarboxilato de metilo (400 mg, 3,3 mmol) en DMF (15 ml) se añadió K_2CO_3 (0,9 g, 6,5 mmol). Después la mezcla se agitó durante 3 h a t.a., se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La capa de EtOAc se separó y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en CH_2Cl_2 al 2% para dar el 1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo (130 mg, 19%) en forma de un sólido blanco. La regioquímica de la alquilación se determinó por experimento de efecto nuclear Overhauser (NOE) bidimensional. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 1,7, 8,3 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,78 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 322 $(M+H)^+$.

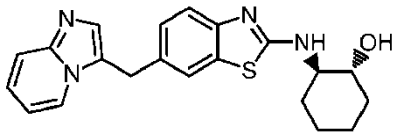
Etapa 2: A una disolución agitada de metilamina (623 µl de una disolución 2 M en THF, 1,3 mmol) a 0ºC se añadió trimetilaluminio (623 µl de una disolución 2 M en tolueno, 1,2 mmol). La mezcla se agitó durante 2 min y después se añadió gota a gota una disolución del 1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato (80 mg, 0,25 mmol) de la etapa 1 de este ejemplo en DCE (1 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 70ºC durante 20 h. La mezcla después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en EtOAc al 5% para dar la *N*-metil-1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida (46 mg, 58%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,81 - 7,94 (m, 3H), 7,71 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,70 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 319 $(M+H)^+$.

Etapa 3: La *N*-Metil-1-((2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida se sintetizó en forma de una espuma blanca (76 mg, 100%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36 por la *N*-metil-1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida de la etapa 2 de este ejemplo. LCMS (ESI) *m*/*z* 335 $(M+H)^+$.

Etapa 4: La 1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-Hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-*N*-metil-1*H*-imidazol-4-carboxamida se sintetizó en forma de un polvo blanco (26 mg, 46%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 7 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]tiazol usado en el ejemplo 36 por la *N*-metil-1-((2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida de la etapa 3 de este ejemplo y sometiendo el residuo bruto a purificación por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,84 - 7,92 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,62 - 7,67 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,18 (dd, *J* = 1,7, 8,3 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,77 (m ancho, 1H), 3,55 (m ancho, 1H), 3,35 (m ancho, 1H), 2,69 (m ancho, 3H), 2,04 (m ancho, 1H), 1,86 (m ancho, 1H), 1,61 (m ancho, 2H), 1,10 - 1,35 (m ancho, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 386 $(M+H)^+$.

Ejemplo 38

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: Una mezcla agitada de 2-fluoro-4-yodoanilina (5,0g, 21,1 mmol), CuI (90 mg, 0,42 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (300 mg, 0,42 mmol) en un tubo de presión se lavó por barrido con argón. Se añadió etiniltrimetilsilano (2,28 g, 23,2 mmol) en TEA (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción después se diluyó con Et_2O y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos al 5% para dar la 2-fluoro-4-((trimetilsilil)etinil)anilina (4,4 g, 100%) en forma de un sólido marrón. LCMS (ESI) *m*/*z* 208 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una disolución de 2-fluoro-4-((trimetilsilil)etinil)anilina (4,4 g, 21,2 mmol) de la etapa 1 de este ejemplo en 20 ml de DMF se añadió O-etil-carbonoditioato potásico (7,48 g, 46,8 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4h. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y HCl 1 N (100 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h antes de recoger los precipitados por filtración y se lavar con agua para dar el 6-etinilbenzo[d]tiazol-2-tiol bruto (4,0 g, 99%) en forma de un sólido marrón oscuro. LCMS (ESI) *m*/*z* 192 $(M+H)^+$.

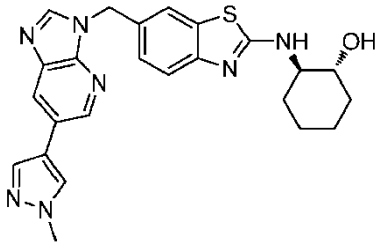
Etapa 3: A una disolución agitada de 6-etinilbenzo[d]tiazol-2-tiol (4,0 g, 21 mmol) de la etapa 2 de este ejemplo en 20 ml de DMF a 0ºC se añadieron K_2CO_3 (7,25 g, 5,25 mmol) y MeI (5 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h antes de repartirla entre EtOAc y agua, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/hexanos 3:1 para dar 6-etinil-2-(metiltio)benzo[d]tiazol (1,5g, 35%) en forma de un sólido blanquecino. LCMS (ESI) *m*/*z* 206 $(M+H)^+$.

Etapa 4: Una mezcla agitada de 2-aminopiridina (100 mg, 1,1 mmol), paraformaldehído (34 mg, 1,1 mmol), CuCl (5 mg, 0,06 mmol), y $Cu(OTf)_2$ (19 mg, 0,06 mmol) en 3 ml de tolueno en un tubo de presión se lavó por barrido con argón. Se añadió el 6-etinil-2-(metiltio)benzo[d]tiazol (327 mg, 1,6 mmol) de la etapa 3 de este ejemplo. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 120ºC durante 6 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado mayoritariamente. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos al 0-100% para dar el 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol (127 mg, 38%) en forma de un aceite marrón. LCMS (ESI) *m*/*z* 312 $(M+H)^+$.

Etapa 5: El (1*R*,2*R*)-2-((6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (28 mg, 18%) se obtuvo en forma de un polvo amarillo usando procedimientos similares a los descritos en la etapa 5 del ejemplo 3 y etapa 5 del ejemplo 2, secuencialmente, sustituyendo el 6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol usado en el ejemplo 3 por el 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol de la etapa 4 de este ejemplo. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,62 (m, 2H), 7,43 (s ancho, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,14 - 7,23 (m, 1H), 7,09 (dd, *J* = 1,2, 8,2 Hz, 1H), 6,86 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,75 (s ancho, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,47 - 3,59 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 1,88 (s ancho, 2H), 1,61 (s ancho, 2H), 1,23 (d, *J* = 5,5 Hz, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 379 $(M+H)^+$.

Ejemplo 39

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol

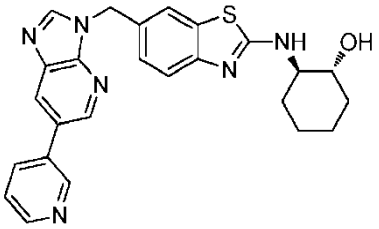


Una mezcla agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol del ejemplo 29 (80 mg, 0,175 mmol), éster de pinacol del ácido 1-metilpirazol-4-borónico (73 mg, 0,351 mmol), Na_2CO_3 ac. 2 M (400 µl, 0,40 mmol), y DME anhidro (1,5 ml) se desgasificó en atmósfera de argón durante 15 min. Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (12 mg, 0,0171 mmol) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 100ºC durante 15 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el (1*R*, 2*R*)-2-((6-((6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (33 mg, 41%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,26 (d, *J*

= 1,9 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,95 - 8,01 (m, 2H), 7,67 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,20 - 7,32 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,76 (s ancho, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,62 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 1,10 - 1,33 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 460 $(M+H)^+$.

Ejemplo 40

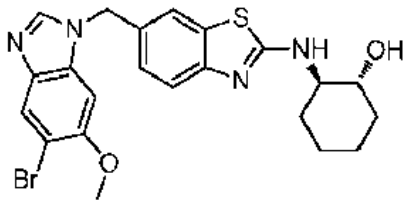
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(piridin-3-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Una mezcla agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (80 mg, 0,175 mmol) del ejemplo 29, ácido piridina-3-ilborónico (43 mg, 0,350 mmol), Na_2CO_3 ac. 2 M (400 µl, 0,40 mmol), y DME anhidro (1,5 ml) se desgasificó en atmósfera de argón durante 15 min. Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (12 mg, 0,0171 mmol) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 100ºC durante 15 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(piridin-3-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (25 mg, 31%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s ancho, 1H), 8,66 - 8,77 (m, 2H), 8,60 (s ancho, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,19 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 4,7, 7,7 Hz, 1H), 7,21 - 7,34 (m, 2H), 5,53 (s, 2H), 4,77 (s ancho, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,56 - 1,66 (m, 2H), 1,11 - 1,34 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 457 $(M+H)^+$.

Ejemplo 41

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: A una mezcla agitada de DMF (15 ml) y NaH (60% en aceite mineral, 75 mg, 1,9 mmol) a -10ºC en atmósfera de argón se añadió 4-bromo-5-metoxi-2-nitroanilina (490 mg, 2,2 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante 5 min a -10ºC. Se añadió gota a gota una disolución de 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol del ejemplo 36 (500 mg, 2,2 mmol) en DMF (5 ml). Después de agitar a -10ºC durante 1 h, la mezcla se dejó calentar lentamente a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante 58 h y después se repartió entre EtOAc (150 ml) y disolución acuosa de Na_2CO_3 1 M (50 ml). La capa de EtOAc se separó y se lavó con agua (50 ml) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100% de hexanos a 100% de EtOAc para dar la 4-bromo-5-metoxi-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina (239 mg, 25%) en forma de un sólido naranja. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,80 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,78 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 440 y 442 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una suspensión agitada de 4-bromo-5-metoxi-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina (212 mg, 0,5 mmol) de la etapa 1 de este ejemplo en EtOH (4 ml) y HOAc (2 ml) a 0ºC en atmósfera de argón se añadió zinc en polvo (160 mg, 2,4 mmol) en una porción. Después de 1,5 h a 0ºC, se añadieron MeOH (5 ml), HOAc adicional (2 ml), y zinc en polvo (160 mg, 2,4 mmol). La mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 18 h. La mezcla se filtró y el filtrado se enfrió a 0ºC. El pH del filtrado se ajustó a pH~9 por adición de Na_2CO_3 sólido. La mezcla después se repartió entre EtOAc (150 ml) y agua (100 ml). La capa de EtOAc se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100% de hexanos a 100% de EtOAc para dar la 4-bromo-5-metoxi-*N*1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina (120 mg, 61%). LCMS (ESI) *m*/*z* 410 y 412 $(M+H)^+$.

Etapa 3: A una mezcla agitada de 4-bromo-5-metoxi-*N*1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina (120 mg, 0,3 mmol) de la etapa 2 de este ejemplo y ortoformiato de trietilo (20 ml) se añadió ácido fórmico (1 ml). La

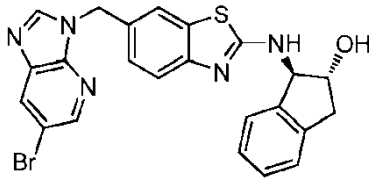
mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con 100% de EtOAc para dar el 6-((5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (50 mg, 40%) en forma de un aceite. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 1H), 7,78 - 7,91 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,78 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 420 y 422 $(M+H)^+$.

Etapa 4: El 6-((5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol se sintetizó en forma de una espuma blanca (75 mg) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36 por el 6-((5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol de la etapa 3 de este ejemplo. LCMS (ESI) *m*/*z* 436 y 438 $(M+H)^+$.

Etapa 5: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol se sintetizó en forma de un polvo blanco (15 mg, 26%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 4 del ejemplo 37, sustituyendo la *N*-metil-1-((2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida usado en el ejemplo 37 por el 6-((5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol de la etapa 4 de este ejemplo. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 - 7,33 (m, 1H), 7,22 (dd, *J* = 9, 1,5 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,75 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,52 (m ancho, 1H), 3,33 (m ancho, 1H), 2,02 (m ancho, 1H), 1,85 (m ancho, 1H), 1,55 - 1,68 (m ancho, 2H), 1,10 - 1,34 (m ancho, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 487 y 489 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

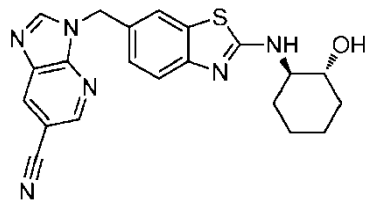
Preparación de (1*R*,2*R*)-1-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol



Una mezcla agitada de 6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol del ejemplo 29 (210 mg, 0,3 mmol), (1*R*,2*R*)-1-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol (92 mg, 0,6 mmol) y DIEA (267 µl, 1,5 mmol) en DMA (3 ml) se calentó a 130ºC durante 120 h en un tubo herméticamente cerrado. La mezcla se enfrió a t.a. y se sometió a purificación por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-1-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol (5,4 mg, 4%) en forma de un polvo blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,36 - 8,54 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,11 - 7,30 (m, 5H), 5,51 (s, 2H), 5,18 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,16 (dd, *J* = 7,2, 15,8 Hz, 1H), 2,74 (dd, *J* = 7,3, 15,4 Hz, 1H). LCMS (ESI) *m*/*z* 492 y 494 $(M+H)^+$.

Ejemplo 43

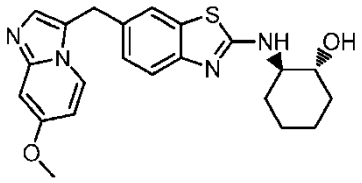
Preparación de 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carbonitrilo



Una mezcla agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol del ejemplo 29 (170 mg, 0,372 mmol), cianuro de zinc (131 mg, 1,12 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (31 mg, 0,0558 mmol) y DMF anhidra (2 ml) se desgasificó en atmósfera de argón durante 15 min. Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (34 mg, 0,0372 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 100ºC durante 6 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C-18 como la fase estacionaria para dar el ((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carbonitrilo (51 mg, 34%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 - 8,91 (m, 2H), 8,72 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,20 - 7,34 (m, 2H), 5,53 (s, 2H), 4,74 (s ancho, 1H), 3,29 - 3,38 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,55 - 1,70 (m, 2H), 1,10 - 1,35 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 405 $(M+H)^+$.

Ejemplo 44

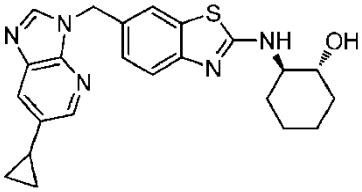
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



El (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (25 mg) se obtuvo en forma de un polvo amarillo usando procedimientos análogos a los descritos en las etapas 4-5 del ejemplo 38, sustituyendo la 2-aminopiridina usada en el ejemplo 38 por la 4-metoxipiridin-2-amina. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,17 - 7,33 (m, 2H), 7,07 (dd, *J* = 1,2, 8,2 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 2,4, 7,4 Hz, 1H), 4,73 (s ancho, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,41 - 3,63 (m, 2H), 2,03 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 1,88 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,61 (s ancho, 2H), 1,23 (d, *J* = 5,3 Hz, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 409 $(M+H)^+$.

Ejemplo 45

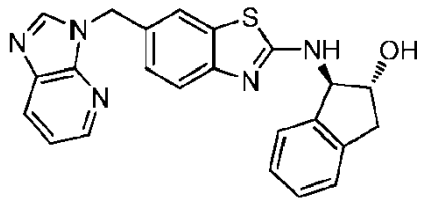
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-ciclopropil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Una mezcla agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol del ejemplo 29 (30 mg, 0,0656 mmol), ácido ciclopropilborónico (11 mg, 0,131 mmol), K_2CO_3 (36 mg, 0,262 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (16 mg, 0,0328 mmol) y tolueno anhidro (1 ml) se desgasificó en atmósfera de argón durante 15 min. Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (6 mg, 0,0066 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 100ºC durante 15 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Phenomenex Luna C-18 como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-ciclopropil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (1 mg, 4%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,82 (s ancho, 1H), 1,97 - 2,13 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,54 - 1,74 (m, 3H), 1,09 - 1,34 (m, 4H), 0,92 - 1,02 (m, 2H), 0,70 - 0,80 (m, 2H). LCMS (ESI) *m*/*z* 420 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

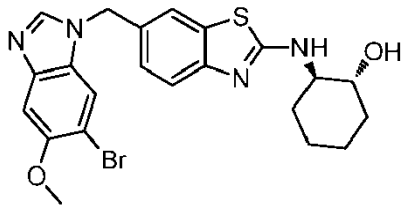
Preparación de (1*R*,2*R*)-1-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol



El (1*R*,2*R*)-1-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol se sintetizó en forma de un polvo blanco (8 mg, 6%) usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 42, sustituyendo el 6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 42 por el 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol del ejemplo 3. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,39 (dd, *J*= 1,3, 4,7 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 1,3, 8,1 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,10 - 7,40 (m, 7H), 5,51 (s, 2H), 5,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,16 (dd, *J* = 7,0, 15,6 Hz, 1H), 2,74 (m, 1H). LCMS (ESI) *m*/*z* 414 $(M+H)^+$.

Ejemplo 47

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: A una mezcla agitada de 4-bromo-5-metoxi-2-nitroanilina (5 g, 20 mmol) en MeOH (50 ml) y HOAc (20 ml) a 0ºC en atmósfera de argón se añadió zinc en polvo (5,3 g, 80 mmol) en porciones. La mezcla se agitó durante 2 h, después se filtró, y el filtrado se enfrió a 0ºC. El pH del filtrado se ajustó a pH-9 por adición de Na_2CO_3 sólido. La mezcla después se repartió entre EtOAc (250 ml) y agua (200 ml). La capa de EtOAc se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar la 4-bromo-5-metoxibenceno-1,2-diamina (3,8 g, 88%) en forma de un sólido púrpura oscuro. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6,66 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,08 - 4,83 (m, 4H), 3,63 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 217 y 219 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una mezcla agitada de 4-bromo-5-metoxibenceno-1,2-diamina (3,8 g, 18 mmol) de la etapa 1 de este ejemplo y ortoformiato de trietilo (50 ml) se añadió ácido fórmico (1 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc (200 ml) y una disolución ac. de Na_2CO_3 1 N (100 ml). La capa de EtOAc se separó, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el 5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol (4,0 g) en forma de un aceite marrón. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m*/*z* 228 y 230 $(M+H)^+$.

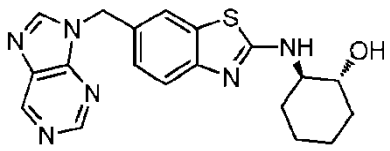
Etapa 3: A una mezcla agitada de DMF (3 ml) y NaH (60% en aceite mineral, 67 mg, 1,6 mmol) a 0ºC en atmósfera de argón se añadió 5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol (346 mg, 1,5 mmol) de la etapa 2 de este ejemplo en una porción. La mezcla se agitó durante 5 min a 0ºC. Se añadió gota a gota una disolución de 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (500 mg, 2,2 mmol) de la etapa 4 del ejemplo 36 en DMF (3 ml). La mezcla se agitó a 0ºC durante 1 h, después se dejó calentar lentamente a t.a. y se agitó durante 6 h. La mezcla después se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La capa de EtOAc se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con 100% de EtOAc para dar los dos regioisómeros: Regioisómero 1; 6-((5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (127 mg, 20%). La estructura se confirmó por comparación con la RMN de la síntesis regioespecífica del mismo compuesto descrita en la etapa 3 del ejemplo 41. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 7,78 - 7,91 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,79 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 420 y 422 $(M+H)^+$. Regioisómero 2; 6-((6-bromo-5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (81 mg, 13%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,79 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 420 y 422 $(M+H)^+$.

Etapa 4: El 6-((6-bromo-5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol se sintetizó en forma de una espuma blanca (115 mg) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36 por el 6-((6-bromo-5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (regioisómero 2 de la etapa 3 de este ejemplo). LCMS (ESI) *m*/*z* 436 y 438 $(M+H)^+$.

Etapa 5: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol se sintetizó en forma de un polvo blanco (15 mg, 19%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 4 del ejemplo 37, sustituyendo la *N*-metil-1-((2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-imidazol-4-carboxamida usada en el ejemplo 37 por el 6-((5-bromo-5-metoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol de la etapa 4 de este ejemplo. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,79 - 7,91 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,17 (dd, *J* = 1,6, 8,2 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,75 (s ancho, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,13 - 1,35 (m ancho, 2H), 1,09 - 1,35 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 487 y 489 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((9*H*-purin-9-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: El 2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo se sintetizó en forma de un sólido marrón claro (6,0 g) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 3, sustituyendo el 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 3 por el 2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo de la etapa 3 del ejemplo 23. LCMS (ESI) *m*/*z* 223 $(M+H)^+$.

Etapa 2: El 2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo se sintetizó en forma de un sólido blanco (1,8 g, 69%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 3, sustituyendo el ejemplo 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 3 por el 2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo de la etapa 1 de este. LCMS (ESI) *m*/*z* 274 $(M+H)^+$.

Etapa 3: A una mezcla agitada de 2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo (1,2 g, 4,5 mmol) de la etapa 2 de este ejemplo y 2,2-dimetoxipropano (4,7 g, 45 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadieron ácido para-toluenosulfónico (89 mg, 0,5 mmol) y tamices moleculares (4Å) y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 h. La mezcla se enfrió a t.a., se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar el 2-((3a*R*,7a*R*)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[*d*]oxazol-3(2*H*)-il)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo (700 mg, 50%) en forma de un sólido blanco. LCMS (ESI) *m*/*z* 314 $(M+H)^+$.

Etapa 4: A una mezcla agitada de 2-((3a*R*,7a*R*)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[*d*]oxazol-3(2*H*)-il)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo (260 mg, 0,8 mmol) de la etapa 3 de este ejemplo en THF (10 ml) a 0ºC se añadió LAH (3,3 ml de una disolución 1 M en THF, 3,3 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a t.a. y se agitó durante 15 h. La mezcla se enfrió de nuevo a 0ºC y se añadió lentamente $Na_2SO_4.10H_2O$. La mezcla se agitó durante 2 h, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar la (2-((3a*R*,7a*R*)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[d]oxazol-3(2*H*)-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)metanamina (237 mg). El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m*/*z* 318 $(M+H)^+$.

Etapa 5: A una mezcla agitada de (2-((3a*R*,7a*R*)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[*d*]oxazol-3(2*H*)-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)metanamina (236 mg, 0,7 mmol) de la etapa 4 de este ejemplo y DIEA (388 µl, 2,2 mmol) a 0ºC en atmósfera de argón se añadió 4,6-dicloro-5-nitropirimidina (159 mg, 0,8 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante 4 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 100% de hexanos a EtOAc en hexanos al 50%) para dar la 6-cloro-*N*-((2-((3a*R*,7a*R*)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[*d*]oxazol-3(2*H*)-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-5-nitropirimidin-4-amina (153 mg, 43%) en forma de un aceite. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (s, 1H), 7,81 (s ancho, 1H), 7,57 - 7,63 (m, 2H), 7,22 - 7,31 (m, 1H), 4,85 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,11 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,11-2,16 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,51-1,69 (m, 5H), 1,19-1,49 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 475 $(M+H)^+$.

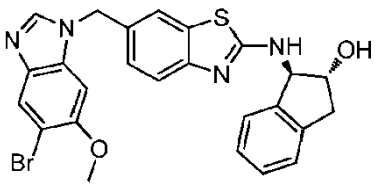
Etapa 6: A una mezcla agitada de 6-cloro-*N*-((2-((3a*R*,7a*R*)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[*d*]oxazol-3(2*H*)-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-5-nitropirimidin-4-amina (153 mg, 0,3 mmol) de la etapa 5 de este ejemplo en MeOH (5 ml) y EtOAc (5 ml) se añadió Pd sobre carbón al 10% en peso (20 mg, 0,02 mmol). Se burbujeó hidrógeno a través de la mezcla agitada durante 2 min, y después se continuó agitando durante 15 h a 1 atm de H_2. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar la N^4-((2-((3a*R*,7a*R*)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[*d*]oxazol-3(2*H*)-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)pirimidina-4,5-diamina en forma de un aceite (155 mg). El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m*/*z* 411 $(M+H)^+$.

Etapa 7: El (3a*R*,7a*R*)-3-(6-((9*H*-purin-9-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)-2,2-dimetiloctahidrobenzo[*d*]oxazol se sintetizó en forma de un aceite (220 mg) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 del ejemplo 41, sustituyendo la 4-bromo-5-metoxi-N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina usada en el ejemplo 41 por la N^4-((2-((3a*R*,7a*R*)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[d]oxazol-3(2*H*)-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)pirimidina-4,5-diamina de la etapa 6 de este ejemplo. LCMS (ESI) *m*/*z* 421 $(M+H)^+$.

Etapa 8: Una disolución de (3a*R*,7a*R*)-3-(6-((9*H*-purin-9-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)-2,2-dimetiloctahidrobenzo[*d*]oxazol (220 mg, 0,5 mmol) de la etapa 7 de este ejemplo en TFA (5 ml) y CH_2Cl_2 (5 ml) se agitó durante 2 h a t.a. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((9*H*-purin-9-il)metil)benzo[*d*]*tia*zol-2-il)amino)ciclohexanol (7 mg, 4%) en forma de un polvo blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,17 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,17 - 7,36 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,78 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,57-1,67 (m, 2H), 1,11 - 1,34 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 381 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

Preparación de (1*R*,2*R*)-1-((6-((5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol

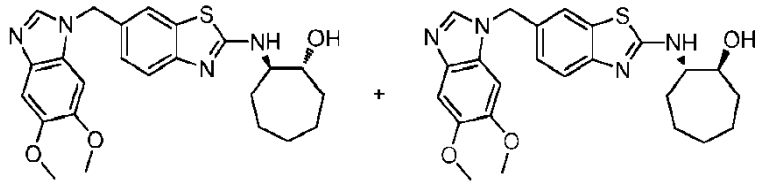


Etapa 1: El 6-((5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol se sintetizó en forma de una espuma blanca (200 mg) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36 por el 6-((5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol regioisómero 1 de la etapa 3 del ejemplo 47. LCMS (ESI) *m*/*z* 436 y 438 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una suspensión de 6-((5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (279 mg, 0,07 mmol) y (1*R*,2*R*)-1-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol (30 mg, 0,2 mmol) se añadió DIEA (60 µl, 0,3 mmol). La mezcla se calentó en un sintetizador de microondas Biotage a 160ºC en un tubo herméticamente cerrado durante 30 min. La mezcla después se sometió a purificación por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-1-((6-((5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol (7 mg, 20%) en forma de un polvo blanco. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,12 - 7,24 (m, 4H), 5,49 (s, 2H), 5,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,29 (s ancho, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,16 (dd, *J* = 7,0, 15,6 Hz, 1H), 2,74 (dd, *J* = 7,3, 15,5 Hz, 1H). LCMS (ESI) *m*/*z* 522 y 524 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

Preparación de (±) -2-((6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)cicloheptanol

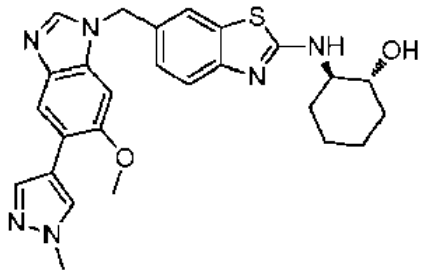


Etapa 1: A una mezcla agitada de (±)-2-azidocicloheptanol (190 mg, 1,2 mmol) en THF (1 ml) y H_2O (100 µl) se añadió PPh_3 (321 mg, 1,2 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 15 h, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con CH_2Cl_2:MeOH:TEA 100:15:1, para dar (±)-2-aminocicloheptanol (103 mg, 50%) en forma de un sólido blanco. LCMS(ELSD) (ESI) *m*/*z* 130 $(M+H)^+$.

Etapa 2: El (±)-2-((6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)cicloheptanol se sintetizó en forma de un polvo blanco (39 mg, 16%) usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 27, sustituyendo la 2-etoxianilina usada en el ejemplo 27 por el (±)-2-aminocicloheptanol de la etapa 1 de este ejemplo. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,13 - 7,24 (m, 3H), 5,41 (s, 2H), 4,80 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 3,64 - 3,81 (m, 8H), 3,58 (s ancho, 1H), 1,23 - 1,99 (m, 9H). LCMS (ESI) *m*/*z* 453 $(M+H)^+$.

Ejemplo 51

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-metoxi-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol

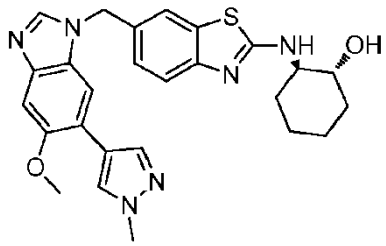


Etapa 1: A una suspensión de 6-((5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (502 mg, 1 mmol) de la etapa 1 del ejemplo 49 y (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol en DMA (4 ml) se añadió DIEA (1 ml, 6 mmol). La mezcla se calentó en un tubo herméticamente cerrado a 110ºC durante 16 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se añadió gota a gota con agitación a H_2O (200 ml). Después la mezcla se agitó durante 30 min, el sólido se recogió por filtración para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (443 mg, 80%) en forma de un sólido marrón claro. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,76 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,53 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,88 (m 1H), 1,55 - 1,69 (m 2H), 1,11 - 1,33 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 486 y 488 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una suspensión de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (30 mg, 0,06 mmol) de la etapa 1 de este ejemplo y éster de pinacol del ácido 1-metilpirazol-4-borónico (26 mg, 0,1 mmol) en DME (300 µl) se añadió K_2CO_3 ac. 2 M (150 µl, 0,2 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla durante 5 min seguido de la adición de diclorobis(trifenilfosfina)paladio II (4 mg, 0,006 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla durante 5 min adicionales y después la mezcla se calentó en un tubo herméticamente cerrado durante 15 h. La mezcla se enfrió a t.a. y después se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La capa de EtOAc se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa, usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-metoxi-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (16 mg, 53%) en forma de un polvo blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (s, 1H), 7,97 - 8,06 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,27 - 7,33 (m, 1H), 7,19 - 7,25 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,78 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,51 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,56 - 1,66 (m, 2H), 1,12-1,32 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 489 $(M+H)^+$.

Ejemplo 52

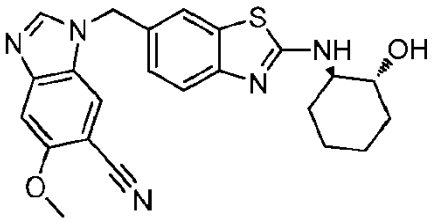
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-metoxi-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



El (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-metoxi-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (19 mg, 55%) se sintetizó en forma de un polvo blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 2 del ejemplo 51, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol usado en el ejemplo 51 por el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol de la etapa 5 del ejemplo 47. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,18 - 7,33 (m, 3H), 5,44 (s, 2H), 4,77 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,50 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,55 - 1,65 (m, 2H), 1,10-1,31 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 489 $(M+H)^+$.

Ejemplo 53

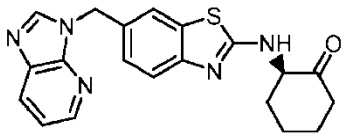
Preparación de 1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo



A una suspensión de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (50 mg, 0,1 mmol) de la etapa 5 del ejemplo 47 en DMF (1,5 ml) se añadió cianuro de zinc (24 mg, 0,2 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla durante 5 min seguido de la adición de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (9 mg, 0,02 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (9 mg, 0,01 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla durante 5 min adicionales. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 110ºC durante 15 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se burbujeó argón de nuevo en la mezcla durante 5 min. Se añadieron a la mezcla cianuro de zinc (24 mg, 0,2 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (9 mg, 0,02 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (9 mg, 0,01 mmol) adicionales, y el recipiente de reacción se volvió a cerrar herméticamente y se calentó durante 5 h. La mezcla se enfrió a t.a., se filtró, y el filtrado se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar el 1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo (18 mg, 41%) en forma de un polvo blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20 - 7,34 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,76 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,57-1,67 (m, 2H), 1,15 - 1,34 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 434 $(M+H)^+$

Ejemplo 54

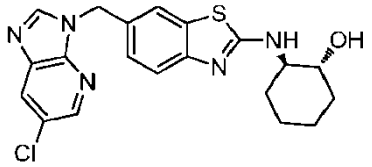
Preparación de (*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanona



El (1R,2R)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol del ejemplo 3 (188 mg, 0,50 mmol) se agitó en una mezcla de DCM/MeCN/DMA (4:4:2, v/v/v) a t.a. Se añadió peryodinano de Dess-Martin (254 mg, 0,60 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 min antes de añadir otro lote de peryodinano (254 mg, 0,60 mmol). La mezcla resultante se calentó a 55ºC durante 4 h, después se añadió otro lote de peryodinano (254 mg, 0,60 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 6 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado mayoritariamente. La mezcla después se enfrió a t.a. y se repartió entre DCM y NaOH ac. al 3%, y después la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos al 0-100% para dar la (*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanona (150 mg, 80%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,38 (dd, *J* = 1,2, 4,8 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 1,3, 8,1 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,35 (m, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,68 (td, *J* = 6,5, 12,8 Hz, 1H), 2,53 - 2,67 (m, 1H), 2,42 (ddd, *J* = 2,7, 5,9, 12,3 Hz, 1H), 2,30 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 1,94 - 2,12 (m, 1H), 1,82 (s ancho, 2H), 1,38 - 1,66 (m, 2H). LCMS (ESI) *m*/*z* 378 $(M+H)^+$.

Ejemplo 55

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: La 5-cloro-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3-nitropiridin-2-amina se sintetizó en forma de una espuma amarilla (126 mg, 29%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 1 del ejemplo 41, sustituyendo la 4-bromo-5-metoxi-2-nitroanilina usada en el ejemplo 41 por la 5-cloro-3-nitropiridin-2-amina. LCMS (ESI) *m*/*z* 367 $(M+H)^+$.

Etapa 2: La 5-cloro-N^2-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)piridina-2,3-diamina bruta se sintetizó en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 2 del ejemplo 41, sustituyendo la 4-bromo-5-metoxi-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina usada en el ejemplo 41 por la 5-cloro-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3-nitropiridin-2-amina de la etapa 1 de este ejemplo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100% de hexanos a 100% de EtOAc para dar la 5-cloro-N^2-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)piridina-2,3-diamina (75 mg, 65%). LCMS (ESI) *m*/*z* 337 $(M+H)^+$.

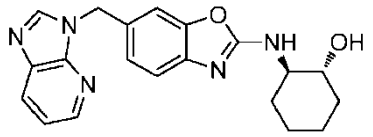
Etapa 3: El 6-((6-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol se sintetizó en forma de una espuma blanca (62 mg, 80%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 del ejemplo 41, sustituyendo la 4-bromo-5-metoxi-N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina usada en el ejemplo 41 por la 5-cloro-N^2-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)piridina-2,3-diamina de la etapa 2 de este ejemplo. LCMS (ESI) *m*/*z* 347 $(M+H)^+$.

Etapa 4: El 6-((6-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol se sintetizó en forma de una espuma blanca (111 mg) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36 por el 6-((6-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol de la etapa 3 de este ejemplo. LCMS (ESI) *m*/*z* 363 $(M+H)^+$.

Etapa 5: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol se sintetizó en forma de un polvo blanco (35 mg, 47%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 7 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]tiazol usado en el ejemplo 36 por el 6-((6-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol de la etapa 4 de este ejemplo. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,74 *(d, J* = 5,1 Hz, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,55 - 1,65 (m, 2H), 1,12 - 1,31 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 414 $(M+H)^+$.

Ejemplo 56

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: A una mezcla agitada de 2-mercaptobenzo[*d*]oxazol-6-carboxilato de metilo (5 g, 23,92 mmol) y K_2CO_3 sólido (9,9 g, 71,76 mmol) en DMF anhidra (50 ml) a t.a. se añadió yoduro de metilo (10,2 g, 71,76 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y después se extrajo con DCM (× 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y disolución acuosa de HCl 2 M. La capa orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$ se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el 2-(metiltio)benzo[*d*]oxazol-6-carboxilato de metilo (4,24 g, 80%) en forma de un sólido rosa pálido que no requería purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 1,1,8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,79 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 224 $(M + H)^+$.

Etapa 2: A una disolución agitada de 2-(metiltio)benzo[*d*]oxazol-6-carboxilato de metilo (4,24 g, 19 mmol) de la etapa 1 de este ejemplo en DCM anhidro (100 ml) en una atmósfera de argón a -78ºC se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (disolución 1,0 M en DCM, 40 ml, 40 mmol). La mezcla se dejó calentar a -30ºC a lo largo de 2 h. La reacción se inactivó por adición de disolución acuosa saturada de tartrato potásico y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 15 h adicionales. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM adicional (× 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$ se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el (2-(metiltio)benzo[*d*]oxazol-6-il)metanol (2 g, 54%) en forma de un sólido marrón claro que no requería purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,51 - 7,61 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,34 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 196 $(M + H)^+$.

Etapa 3: A una disolución agitada de (2-(metiltio)benzo[*d*]oxazol-6-il)metanol (2 g, 10,26 mmol) de la etapa 2 de este ejemplo en una mezcla de DMF anhidra (0,5 ml) y anhidro DCM (100 ml) a 0ºC se añadió gota a gota cloruro de tionilo (4 ml, 55 mmol). La mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 40 min adicionales. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y una mezcla 10:1 de DCM:MeOH. La capa orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[*d*]oxazol (2 g, 92%) en forma de un sólido rosa claro que no requería purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,75 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 1,3, 8,1 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 2,77 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 214 $(M + H)^+$.

Etapa 4: A una disolución agitada de 4-azabencimidazol (304 mg, 2,55 mmol) en DMF anhidra (10 ml) a 0ºC se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 107 mg, 2,68 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a 0ºC durante 20 min. La mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 20 min adicionales. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[*d*]oxazol (600 mg, 2,81 mmol) de la etapa 3 de este ejemplo en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 15 h. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con 100% de DCM seguido de MeOH en DCM al 1% para dar el 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]oxazol (290 mg, 38%) en forma de un sólido blanco. La regioquímica de la alquilación se determinó por experimento de efecto nuclear Overhauser (NOE) bidimensional. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (s, 1H), 8,38 (dd, *J* = 1,2, 4,6 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,25 - 7,41 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 2,73 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 297 $(M+H)^+$.

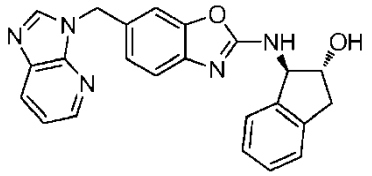
Etapa 5: A una disolución agitada de 6-((3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]oxazol (290 mg, 0,979 mmol) de la etapa 4 de este ejemplo en DCM (25 ml) a 0ºC se añadió ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (582 mg, 2,36 mmol), y la mezcla se agitó a 0ºC durante 2,5 h. A la mezcla se añadió disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]oxazol (305 mg, 100%) en forma de un sólido que no requería purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,84 - 7,94 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 4,8, 8,0 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,18 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 313 $(M+H)^+$.

Etapa 6: Una mezcla agitada de 6-((3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]oxazol (165 mg, 0,53 mmol) de la etapa 5 de este ejemplo, (1*R*,2*R*)-(-)-2-aminociclohexanol (122 mg, 1,06 mmol), y DIEA (137 mg, 1,06 mmol) en DMA anhidra (3 ml) se cerró herméticamente y se calentó a 100ºC durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc), CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol (44 mg, 23%) en forma de un sólido blanco, RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,39 (dd, *J* = 1,1, 4,7 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J* = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (dd, *J* = 4,7, 8,1 Hz, 1H), 7,10 - 7,19 (m, 2H), 5,50 (s,

2H), 4,70 (s ancho, 1H), 3,25 - 3,45 (m, 2H), 1,83 - 1,97 (m, 2H), 1,57 - 1,67 (m, 2H), 1,14-1,32 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 364 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

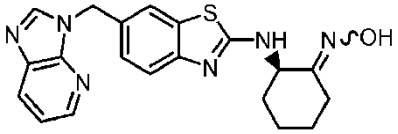
Preparación de (1*R*,2*R*)-1-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol



Una mezcla agitada de 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]oxazol (108 mg, 0,346 mmol) de la etapa 5 del ejemplo 56, (1*R*,2*R*)-(-)-*trans*-1-amino-2-indanol (104 mg, 0,698 mmol) y DIEA (90 mg, 0,698 mmol) en DMA anhidra (1,5 ml) se cerró herméticamente y se calentó en un sintetizador de microondas Biotage a 120ºC durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C-18 como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-1-((6-((3*H*-imidazo [4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol (35 mg, 26%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,36 - 8,45 (m, 2H), 8,09 (dd, *J* = 1,3, 8,1 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,29 (dd, *J* = 4,7, 8,1 Hz, 1H), 7,12 - 7,25 (m, 6H), 5,52 (s, 2H), 5,47 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,15 (dd, *J* = 7,2, 15,6 Hz, 1H), 2,73 (dd, *J* = 7,6, 15,4 Hz, 1H). LCMS (ESI) *m*/*z* 398 $(M+H)^+$.

Ejemplo 58

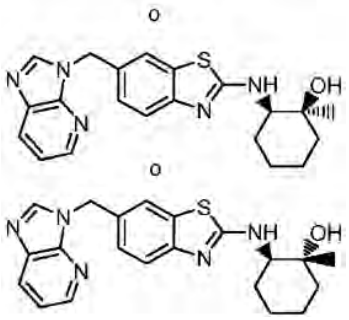
Preparación de la oxima de la (*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanona



La (*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanona del ejemplo 54 (70 mg, 0,19 mmol) se agitó en EtOH. Se añadieron piridina (100 µl, exceso) y $NH_2OH.HCl$ (100 mg, exceso) y la mezcla resultante se calentó a 88ºC durante 1 h. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla después se enfrió a t.a. y se purificó por HPLC usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C-18 como la fase estacionaria para dar la oxima de la (*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanona (53 mg, 73%) en forma de un polvo blanco. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,57 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,13 - 8,27 (m, 1H), 8,09 (dd, *J* = 0,8, 7,9 Hz, 1H), 7,58 - 7,76 (m, 1H), 7,10 - 7,39 (m, 3H), 5,49 (s, 2H), 4,33 - 4,77 (m, 1H), 2,69 - 2,95 (m, 1H), 1,92 - 2,38 (m, 2H), 1,26 - 1,86 (m, 5H). LCMS (ESI) *m*/*z* 393 $(M+H)^+$.

Ejemplo 59

Preparación de (1*S*,2*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-1-metilciclohexanol o (1*R*,2*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-1-metilciclohexanol



La (*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanona del ejemplo 54 (60 mg, 0,16 mmol) se agitó en 5 ml de THF a 0ºC en atmósfera de argón. Se añadió lentamente metil-litio en THF (1,6 M, 99 µl, 0,16 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 min antes de añadir más metil-litio en THF (495 µl, 0,80 mmol). Después de 90 min, la reacción se inactivó con disolución sat. de NH_4Cl (20 ml) y la mezcla resultante se

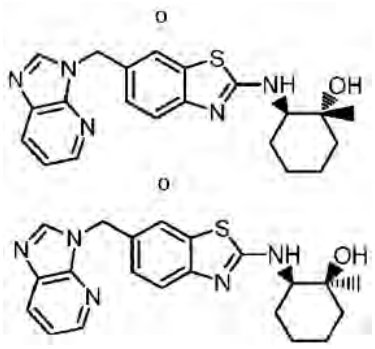
extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa en gel de sílice, eluyendo con NH_3/MeOH 2 N:EtOAc 5:95, seguido de HPLC usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C-18 como la fase estacionaria para dar dos diastereoisómeros separados:

El primero isómero que eluye en la HPLC de fase inversa es uno de (1*S*,2*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-1-metilciclohexanol o (1*R*,2*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-1-metilciclohexanol

(5 mg, 8%) en forma de un polvo blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,40 - 8,51 (m, 2H), 8,10 (dd, *J* = 0,9, 8,1 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,23 - 7,43 (m, 3H), 5,57 (s, 2H), 3,78 - 3,92 (m, 1H), 1,56 - 1,84 (m, 4H), 1,31-1,55 (m, 4H), 1,22 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 394 $(M+H)^+$.

Ejemplo 60

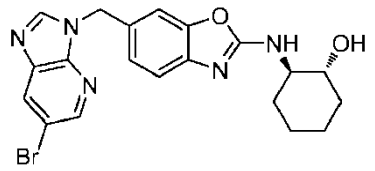
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-1-metilciclohexanol o (1*S*,2*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-1-metilciclohexanol



Para los dos diastereoisómeros obtenidos en el ejemplo 59, el segundo isómero que eluye en la HPLC de fase inversa es uno de (1*R*,2*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-1-metilciclohexanol o (1*S*,2*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-1-metilciclohexanol y es el alternativo al del ejemplo 59; obtenido en forma de un polvo blanco (4 mg, 6%). RMN ^{1}H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,28 - 8,40 (m, 2H), 7,99 (dd, *J* = 1,1, 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,13 - 7,35 (m, 3H), 5,45 (s, 2H), 3,58 (dd, *J* = 3,9, 11,2 Hz, 1H), 1,17 - 1,74 (m, 8H), 1,12 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 394 $(M+H)^+$.

Ejemplo 61

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: Una mezcla agitada de 5-bromopiridina-2,3-diamina (5 g, 26,6 mmol), ácido fórmico (2,5 ml), y ortoformiato de trietilo (70 ml) se calentó a 100ºC durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con Et_2O y se secó para dar la 6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina en forma de un sólido (3,22 g, 61%) que no requería purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,14 (s ancho, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H). LCMS (ESI) *m*/*z* 198 y 200 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una disolución agitada de 6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-b]piridina (506 mg, 2,55 mmol) de la etapa 1 de este ejemplo en DMF anhidra (10 ml) a 0ºC se añadió en una porción hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 107 mg, 2,68 mmol), y la mezcla se agitó a 0ºC durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[d]oxazol (600 mg, 2,81 mmol) de la etapa 3 del ejemplo 56 en DMF (2 ml). La mezcla se dejó calentar a t.a., después se agitó durante 15 h más. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con más EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y después salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con 100% de DCM, seguido de MeOH en DCM al 1% para dar el 6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]oxazol (460 mg, 48%) en forma de un sólido blanco. La regioquímica de la alquilación se determinó por experimento de efecto nuclear Overhauser (NOE) bidimensional. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H),

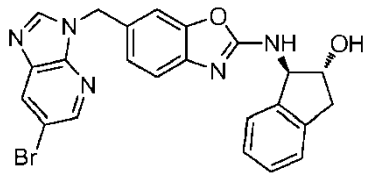
8,48 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 2,73 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 375 y 377 $(M+H)^+$.

Etapa 3: A una disolución agitada de 6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]oxazol (460 mg, 1,23 mmol) de la etapa 2 de este ejemplo en DCM (25 ml) a 0ºC se añadió ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (333 mg, 1,35 mmol), y la mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 30 min más. A la mezcla se añadió disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se volvió a extraer con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el 6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]oxazol (481 mg, 100%) en forma de un sólido de color crema que no requería purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (s, 1H), 8,40 - 8,50 (m, 2H), 7,84 - 7,95 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,18 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 391 y 393 $(M+H)^+$.

Etapa 4: Una mezcla agitada de 6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]oxazol (150 mg, 0,384 mmol) de la etapa 3 de este ejemplo, (1*R*,2*R*)-(-)-2-aminociclohexanol (88 mg, 0,768 mmol) y DIEA (99 mg, 0,768 mmol) en DMA anhidra (3 ml) en un vial herméticamente cerrado se calentó en un sintetizador de microondas Biotage a 120ºC durante 30 min. Después la mezcla de reacción se enfrió a t.a., se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C-18 como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol (64 mg, 38%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,10 - 7,16 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,69 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 3,30 - 3,40 (m, 2H), 1,83 - 1,97 (m, 2H), 1,57 - 1,67 (m, 2H), 1,15 - 1,30 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 442 y 444 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

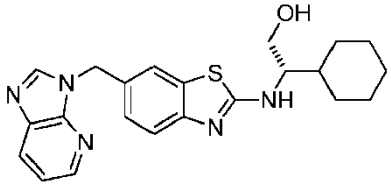
Preparación de (1*R*,2*R*)-1-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol



Una mezcla agitada de 6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]oxazol (150 mg, 0,384 mmol) de la etapa 3 del ejemplo 61, (1*R*,2*R*)-(-)-trans-1-amino-2-indanol (114 mg, 0,768 mmol) y DIEA (99 mg, 0,768 mmol) en DMA anhidra (3 ml) en un vial herméticamente cerrado se calentó en un sintetizador de microondas Biotage a 120ºC durante 30 min. Después la mezcla de reacción se enfrió a t.a., se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C-18 como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-1-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol (40 mg, 22%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (499 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,36 - 8,44 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,12 - 7,24 (m, 6H), 5,51 (s, 2H), 5,47 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,01 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,15 (dd, *J* = 7,1, 15,5 Hz, 1H), 2,73 (dd, *J* = 7,6, 15,5 Hz, 1H). LCMS (ESI) *m*/*z* 476 y 478 $(M+H)^+$.

Ejemplo 63

Preparación de (*S*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2-ciclohexiletanol



Etapa 1: A una disolución agitada de 4-azabencimidazol (613 mg, 5,15 mmol) en DMF anhidra (20 ml) a 0ºC se añadió en una porción hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 216 mg, 5,41 mmol) y la mezcla se agitó a 0ºC durante 20 min. La mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 20 min más. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (1,3 g, 5,66 mmol) de la etapa 4 del ejemplo 36 en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 15 h. A la mezcla de reacción se añadió agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyendo con 100% de DCM seguido de MeOH en DCM al 1%) para dar el 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (670 mg, 41%) en forma de un sólido blanco. La

regioquímica de la alquilación se determinó por experimento de efecto nuclear Overhauser (NOE) bidimensional. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,38 (dd, *J* = 1,3, 4,7 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 4,7, 8,1 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 2,77 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 313 $(M+H)^+$.

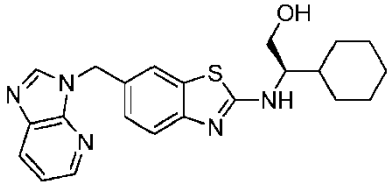
Etapa 2: A una disolución agitada de 6-((3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (670 mg, 2,15 mmol) en DCM (25 ml) a 0ºC se añadió ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (582 mg, 2,36 mmol) y la mezcla se agitó a 0ºC durante 1 h. A la mezcla se añadió disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y a presión reducida para dar 670 mg de una mezcla 4:1 de 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol y 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfonil)benzo[*d*]tiazol en forma de un sólido que no se purificó más. LCMS (ESI) *m*/*z* 329 $(M+H)^+$ (de acuerdo con el 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol) y *m*/*z* 345 $(M+H)^+$ (de acuerdo con el 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfonil)benzo[*d*]tiazol).

Etapa 3: A una mezcla agitada de $LiAlH_4$ (724 mg, 19,08 mmol) en THF anhidro (20 ml) a t.a. se añadió en porciones L-(+)-2-ciclohexilglicina (1 g, 6,36 mmol). La mezcla se calentó a 80ºC durante 4 h. La mezcla se enfrió a 0ºC y después se añadieron secuencialmente agua (1 ml), NaOH ac. 1 M (1 ml) y agua (3 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se repartió entre una mezcla de DCM, disolución acuosa de NaOH 1 M, y disolución acuosa saturada de tartrato de potasio y sodio. La capa orgánica se separó y se lavó más con disolución acuosa de NaOH 1 M. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el (*S*)-2-amino-2-ciclohexiletanol (500 mg) que no se purificó más. LCMS (ESI) *m*/*z* 144 $(M+H)^+$.

Etapa 4: Una mezcla 4:1 de 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol y 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfonil)benzo[*d*]tiazol (60 mg) de la etapa 2 de este ejemplo se disolvió en DMA anhidra (1,5 ml) y a esta disolución se añadieron (*S*)-2-amino-2-ciclohexiletanol (52 mg, 0,366 mmol) de la etapa 3 de este ejemplo y DIEA (94 mg, 0,732 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó en un sintetizador de microondas Biotage a 150ºC durante 30 min. El análisis de LCMS indicaba que la reacción no se había completado. A la mezcla de reacción se añadió (*S*)-2-amino-2-ciclohexiletanol adicional (52 mg, 0,366 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó en un sintetizador de microondas Biotage a 150ºC durante 40 min. Después de enfriar a t.a., la mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C-18 como la fase estacionaria para dar el (*S*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2-ciclohexiletanol (4 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,18 - 7,31 (m, 3H), 5,48 (s, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 1,54 - 1,77 (m, 7H), 0,95 - 1,24 (m, 6H). LCMS (ESI) *m*/*z* 408 $(M+H)^+$.

Ejemplo 64

Preparación de (*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2-ciclohexiletanol

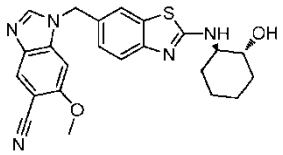


Etapa 1: A una mezcla agitada de $LiAlH_4$ (724 mg, 19,08 mmol) en THF anhidro (20 ml) a t.a. se añadió en porciones 2-ciclohexil-D-glicina (1 g, 6,36 mmol). La mezcla se calentó a 80ºC durante 4 h. La mezcla se enfrió a 0ºC y después se añadieron secuencialmente agua (1 ml), disolución acuosa de NaOH 1 M (1 ml), y agua (3 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se repartió entre una mezcla de DCM, disolución acuosa de NaOH 1 M, y disolución acuosa saturada de tartrato de potasio y sodio. La capa orgánica se separó y se lavó más con disolución acuosa de NaOH 1 M. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el (*R*)-2-amino-2-ciclohexiletanol (400 mg) que no se purificó más. LCMS (ESI) *m*/*z* 144 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Una mezcla 4:1 de 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol y 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfonil)benzo[d]tiazol (120 mg) de la etapa 2 del ejemplo 63 se disolvió en DMA anhidra (2 ml), y después se añadieron (*R*)-2-amino-2-ciclohexiletanol (209 mg, 1,46 mmol) de la etapa 1 de este ejemplo y DIEA (188 mg, 1,46 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó con agitación a 120ºC durante 15 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C-18 como la fase estacionaria para dar el (*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2-ciclohexiletanol (18 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,09 (dd, *J* = 1,0, 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,18 - 7,32 (m, 3H), 5,48 (s, 2H), 4,70 (s ancho, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 1,54 - 1,77 (m, 6H), 0,94 - 1,23 (m, 5H). LCMS (ESI) *m*/*z* 408 $(M+H)^+$.

Ejemplo 65

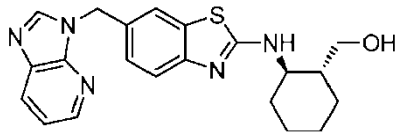
Preparación de 1-((2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



El 1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se sintetizó en forma de un polvo blanco (20 mg, 45%) usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 53, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]limidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol usado en el ejemplo 53 por el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20 - 7,34 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,76 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,57 - 1,67 (m, 2H), 1,15 - 1,34 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 434 $(M+H)^+$.

Ejemplo 66

Preparación de ((1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol



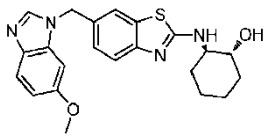
Etapa 1: A una mezcla agitada de $LiAlH_4$ (796 mg, 20,97 mmol) en THF anhidro (20 ml) a t.a. se añadió en porciones ácido (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanocarboxílico (1 g, 6,99 mmol). La mezcla se calentó a 80ºC durante 4 h antes de enfriarla a 0ºC. Se añadieron secuencialmente agua (1 ml), NaOH ac. 1 M (1 ml) y agua (3 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se repartió entre una mezcla de DCM, disolución acuosa de NaOH 1 M, y disolución acuosa saturada de tartrato de potasio y sodio. La capa orgánica se separó y se lavó con disolución acuosa de NaOH 1 M. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ se filtró, y a presión reducida para dar el ((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil)metanol (180 mg) que no se purificó más. LCMS (ESI) *m*/*z* 130 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Una mezcla 4:1 de 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol y 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfonil)benzo[*d*]tiazol (120 mg) de la etapa 2 del ejemplo 63 se disolvió en DMA anhidra (2 ml), y después se añadieron ((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil)metanol (180 mg, 1,40 mmol) de la etapa 1 de este ejemplo y DIEA (188 mg, 1,46 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó con agitación a 120ºC durante 4,5 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C-18 como la fase estacionaria para dar el ((1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol.

(41 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,38 (dd, *J* = 1,1, 4,7 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,20 - 7,32 (m, 3H), 5,49 (s, 2H), 4,48 (s ancho, 1H), 3,55 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,60 - 1,75 (m, 2H), 1,10 - 1,43 (m, 6H). LCMS (ESI) *m*/*z* 394 $(M+H)^+$.

Ejemplo 67

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol

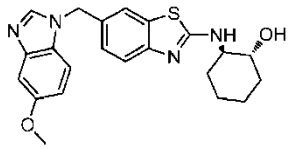


A una mezcla de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (100 mg, 0,2 mmol) de la etapa 1 del ejemplo 51 en 1,4-dioxano (1,4 ml) y disolución acuosa de NaOH 1 N (300 µl) se añadió zinc en polvo (134 mg, 2 mmol). La mezcla se calentó a 80ºC durante 55 h. La mezcla se enfrió a t.a., se filtró, y el filtrado se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (45 mg, 56%) en forma de un polvo blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-

d_6) δ 8,23 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 1,4, 8,2 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 2,3, 8,7 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,76 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,56 - 1,66 (m, 2H), 1,14 - 1,29 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 410 $(M+H)^+$.

Ejemplo 68

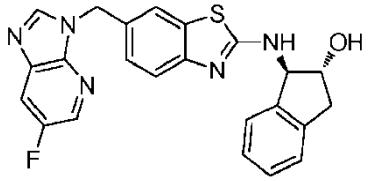
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



El (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-metoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol se sintetizó en forma de un polvo blanco (39 mg, 53%) usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 67, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol usado en el ejemplo 67 por el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-5-metoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol de la etapa 5 del ejemplo 47. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,13 - 7,19 (m, 2H), 6,82 (dd, *J* = 2,2, 8,9 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,78 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,56 - 1,66 (m, 2H), 1,13 - 1,29 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z*410 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

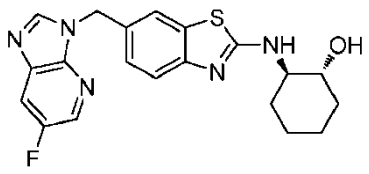
Preparación de (1*R*,2*R*)-1-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol



Una mezcla agitada de 6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]tiazol (120 mg, 0,346 mmol) de la etapa 4 del ejemplo 70, (1*R*,2*R*)-(-)-trans-1-amino-2-indanol (103 mg, 0,692 mmol), y DIEA (89 mg, 0,692 mmol) en DMA anhidra (2,5 ml) se calentó en un sintetizador de microondas Biotage a 150ºC durante 30 min. El análisis de LCMS indicaba que la reacción estaba incompleta. Se añadieron (1*R*,2*R*)-(-)-trans-1-amino-2-indanol (103 mg, 0,692 mmol) y DIEA (89 mg, 0,692 mmol) adicionales y la mezcla se calentó más en un sintetizador de microondas Biotage a 150ºC durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a t.a., se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C-18 como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-1-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol (24 mg, 16%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,40 - 8,50 (m, 2H), 8,09 (dd, *J* = 2,6, 9,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,39 (m, 1H), 7,10 - 7,31 (m, 5H), 5,47 - 6,00 (m, 3H), 5,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,16 (dd, *J* = 7,0, 15,6 Hz, 1H), 2,74 (dd, *J* = 7,1, 15,5 Hz, 1H). LCMS (ESI) *m*/*z* 432 $(M+H)^+$.

Ejemplo 70

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: A una mezcla agitada de 2-amino-5-fluoro-3-nitropiridina (2,46 g, 15,66 mmol) en una mezcla de HOAc glacial (10 ml) y MeOH (20 ml) a 0ºC se añadió zinc en polvo (5,09 g, 78,3 mmol) en porciones, y la mezcla se dejó calentar lentamente a t.a. Después de agitar a t.a. durante 15 h, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional. Las capas orgánicas combinadas se secaron

sobre $MgSO_4$ se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar la 5-fluoropiridina-2,3-diamina (1,13 g) en forma de un sólido que no se purificó más. LCMS (ESI) *m*/*z* 128 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Una mezcla agitada de 5-fluoropiridina-2,3-diamina (1,13 g) de la etapa 1 de este ejemplo, ácido fórmico (0,5 ml), y ortoformiato de trietilo (15 ml) se calentó a 100ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con 100% de DCM a MeOH en DCM al 10% para dar la 6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (760 mg, 36% en dos etapas) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,09 (s ancho, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H). LCMS (ESI) *m*/*z* 138 $(M+H)^+$.

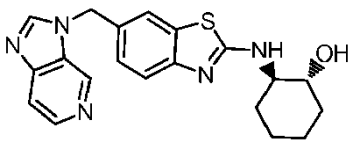
Etapa 3: A una disolución agitada de 6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (325 mg, 2,37 mmol) de la etapa 2 de este ejemplo en DMF anhidra (10 ml) a 0ºC se añadió en una porción hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 100 mg, 2,49 mmol), y la mezcla se agitó a 0ºC durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (600 mg, 2,61 mmol) de la etapa 4 del ejemplo 36 en DMF (2 ml). La mezcla se dejó calentar a t.a. después se agitó durante 15 h más. A la mezcla de reacción se añadió agua (250 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con 100% de DCM seguido de MeOH en DCM al 1% para dar el 6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (356 mg, 45%) en forma de un sólido blanco. La regioquímica de la alquilación se determinó por experimento de efecto nuclear Overhauser (NOE) bidimensional. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (s, 1H), 8,41 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 2,6, 9,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 1,3, 8,3 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 2,77 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 331 $(M+H)^+$.

Etapa 4: A una disolución agitada de 6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (350 mg, 1,06 mmol) de la etapa 3 de este ejemplo en DCM (15 ml) a 0ºC se añadió ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (287 mg, 1,17 mmol), y la mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 2 h más. A la mezcla se añadió disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un sólido. El sólido se trituró con Et_2O, se filtró, y después se secó para dar el 6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]tiazol (336 mg, 92%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (s, 1H), 8,41 (s ancho, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 - 8,15 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,06 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 347 $(M+H)^+$.

Etapa 5: Una mezcla agitada de 6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]tiazol (90 mg, 0,260 mmol) de la etapa 4 de este ejemplo, (1*R*,2*R*)-(-)-2-aminociclohexanol (120 mg, 1,03 mmol) y DIEA (133 mg, 1,03 mmol) en DMA anhidra (3 ml) se calentó a 125ºC durante 15 h. Después de enfriar la mezcla de reacción a t.a., la mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C-18 como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (41 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 2,4, 9,4 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,17 - 7,33 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,76 (s ancho, 1H), 3,45 - 3,55 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,55 - 1,67 (m, 2H), 1,10 - 1,33 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 398 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



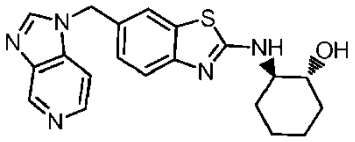
Etapa 1: El 6-((3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol (162 mg, 21%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 4 del ejemplo 3, sustituyendo la 3H-imidazo[4,5-b]piridina usada en el ejemplo 3 por la 1H-imidazo[4,5-c]piridina. La regioquímica de la alquilación se determinó por experimento de efecto nuclear Overhauser (NOE) bidimensional. RMN ^{1}H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,82 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 0,8, 5,7 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 1,7, 8,3 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 2,79 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 313 $(M+H)^+$.

Etapa 2: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (30 mg, 15% en dos etapas) se obtuvo en forma de un polvo amarillo usando procedimientos similares a los descritos en la etapa 5 del ejemplo 3 seguido de procedimientos análogos a los descritos en la etapa 5 del ejemplo 2, sustituyendo el 6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol usado en el ejemplo 3 por el 6-((3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol de la etapa 1 de este ejemplo y sustituyendo el 2-bromo-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol usado en el ejemplo 2 por el producto de esta reacción. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,94 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 *(d,*

J= 5,1 Hz, 1H), 7,18 - 7,36 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,76 (s ancho, 1H), 3,53 (d, *J* = 14,5 Hz, 2H), 2,02 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 1,86 (s, 1H), 1,61 (s ancho, 2H), 1,03 - 1,37 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 380 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol

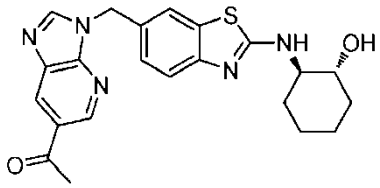


Etapa 1: El 6-((1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol (206 mg, 26%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 4 del ejemplo 3, sustituyendo la 3H-imidazo[4,5-b]piridina usada en el ejemplo 3 por la 1H-imidazo[4,5-c]piridina. La regioquímica de la alquilación se determinó por experimento de efecto nuclear Overhauser (NOE) bidimensional. RMN ^{1}H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,95 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 *(d, J*= 8,3 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 1,4, 8,4 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 2,76 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 313 $(M+H)^+$.

Etapa 2: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (85 mg, 42% en dos etapas) se obtuvo en forma de un polvo amarillo usando procedimientos similares a los descritos en la etapa 5 del ejemplo 3 seguido de procedimientos análogos a los descritos en la etapa 5 del ejemplo 2, sustituyendo el 6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol usado en el ejemplo 3 por el 6-((1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol de la etapa 1 de este ejemplo y sustituyendo el 2-bromo-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol usado en el ejemplo 2 por el producto de esa. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (s ancho, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,31 *(d, J* = 4,9 Hz, 1H), 8,00 *(d, J* = 7,2 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,26 - 7,37 (m, 1H), 7,11 - 7,26 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,74 (s ancho, 1H), 3,34 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 2,02 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 1,86 (s ancho, 1H), 1,60 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 0,90 - 1,37 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 380 $(M+H)^+$.

Ejemplo 73

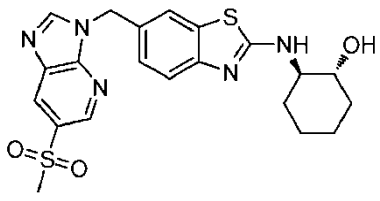
Preparación de 1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)etanona



Una mezcla agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (50 mg, 0,109 mmol) del ejemplo 29, tributil(1-etoxivinil)estaño (79 mg, 0,218 mmol) y TEA (22 mg, 0,218 mmol) en DMF anhidra (1 ml) a t.a. se lavó por barrido con una corriente de argón durante 15 min. A la mezcla resultante se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (19 mg, 0,0165 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó con agitación a 110ºC durante 1,5 h. Después de enfriar a t.a., se añadió disolución acuosa de HCl 2 M (500 µl) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar la 1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)etanona (8 mg, 17%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,20 - 7,32 (m, 2H), 5,53 (s, 2H), 4,76 (s ancho, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,55 - 1,65 (m, 2H), 1,10 - 1,30 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 422 $(M+H)^+$.

Ejemplo 74

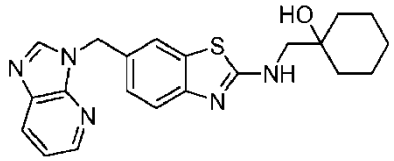
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(metilsulfonil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Una mezcla agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (100 mg, 0,218 mmol) del ejemplo 29, metanosulfinato sódico (90 mg, 0,436 mmol) y *N,N*-dimetiletilendiamina asimétrica (6 mg, 0,066 mmol) en DMSO anhidro (1 ml) a t.a. se lavó por barrido con una corriente de argón durante 15 min. A la mezcla resultante se añadió complejo de trifluorometanosulfonato de cobre (I) y benceno (20 mg, 0,0328 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó con agitación a 125ºC durante 5 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(metilsulfonil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (12 mg, 12%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 - 8,95 (m ancho, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,18 - 7,35 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,79 (s ancho, 1H), 3,25-3,60 (m, 5H), 2,03 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,55 - 1,70 (m, 2H), 1,08 - 1,36 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 458 $(M+H)^+$.

Ejemplo 75

Preparación de 1-(((6-((3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)metil)ciclohexanol

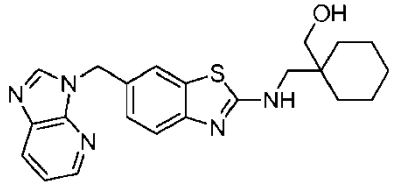


Etapa 1: A una disolución agitada de cianhidrina de la ciclohexanona (2 g, 15,98 mmol) en THF anhidro (40 ml) a t.a. se añadió en porciones $LiAlH_4$ (1,82 g, 47,94 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 80ºC durante 5 h. La mezcla se enfrió a 0ºC y se añadieron secuencialmente agua (1 ml), disolución acuosa de NaOH 1 M (1 ml) y agua (3 ml). A la mezcla resultante se añadió DCM y disolución acuosa saturada de tartrato de potasio y sodio, y la mezcla se agitó durante 3 h. La capa orgánica se separó y se lavó más con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el 1-(aminometil)ciclohexanol (1,3 g) que no se purificó más. LCMS (ESI) *m*/*z* 130 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Una mezcla 4:1 de 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol y 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfonil)benzo[*d*]tiazol (50 mg) de la etapa 2 del ejemplo 63 se disolvió en DMA anhidra (1,5 ml), y después se añadieron el 1-(aminometil)ciclohexanol (79 mg, 0,608 mmol) de la etapa 1 de este ejemplo y DIEA (98 mg, 0,760 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó con agitación a 125ºC durante 15 h. El análisis de LCMS indicaba que la reacción no se había completado. Se añadieron cantidades adicionales del 1-(aminometil)ciclohexanol (79 mg, 0,608 mmol) de la etapa 1 de este ejemplo y DIEA (98 mg, 0,760 mmol) y la mezcla se agitó a 125ºC durante 5 h más. Después de enfriar a t.a., la mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el 1-(((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)metil)ciclohexanol (10 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,38 (dd, *J* = 1,1, 4,7 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,96 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,19 - 7,33 (m, 3H), 5,48 (s, 2H), 4,42 (s ancho, 1H), 1,12 - 1,62 (m, 12H). LCMS (ESI) *m*/*z* 394 $(M+H)^+$.

Ejemplo 76

Preparación de (1-(((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)metil)ciclohexil)metanol



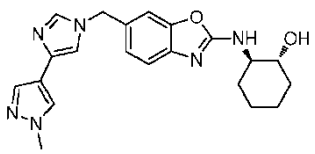
Etapa 1: A una disolución agitada de 1-cianociclohexanocarboxilato de metilo (2 g, 11,96 mmol) en THF anhidro (40 ml) a t.a. se añadió en porciones $LiAlH_4$ (1,36 g, 35,88 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 80ºC durante 5 h. La mezcla se enfrió a 0ºC y se añadieron secuencialmente agua (1 ml), NaOH ac. 1 M (1 ml) y agua (3 ml). A la mezcla resultante se añadieron DCM y disolución acuosa saturada de tartrato de potasio y sodio, y la mezcla se agitó durante 3 h. La capa orgánica se separó y se lavó más con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el (1-(aminometil)ciclohexil)metanol (1 g) que no se purificó más. LCMS (ESI) *m*/*z* 144 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Una mezcla 4:1 de 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol y 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfonil)benzo[*d*]tiazol (80 mg) de la etapa 2 del ejemplo 63 se disolvió en DMA anhidra (2 ml), y se añadieron (1-(aminometil)ciclohexil)metanol (175 mg, 1,22 mmol) de la etapa 1 de este ejemplo y DIEA

(157 mg, 1,22 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó con agitación a 125ºC durante 15 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el 1-(((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)metil)ciclohexanol (22 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,38 (dd, *J* = 1,1, 4,7 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 1,3, 7,9 Hz, 1H), 7,99 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,20 - 7,33 (m, 3H), 5,49 (s, 2H), 3,33 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,21 (s, 1H), 1,21 - 1,49 (m, 12H). LCMS (ESI) *m*/*z* 408 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: El 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]oxazol se sintetizó en forma de un aceite (241 mg, 79%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36 por la mezcla 9:1 de metanosulfonato de (2-(metiltio)benzo[d]oxazol-6-il)metilo y 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[*d*]oxazol de la etapa 1 del ejemplo 34. La regioquímica de la alquilación se determinó por experimento de efecto nuclear Overhauser (NOE) bidimensional. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,41 *(d, J* = 1,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 1,3, 8,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 2,76 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 324 y 326 $(M+H)^+$.

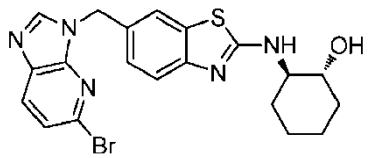
Etapa 2: El 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]oxazol se sintetizó en forma de una espuma blanca (443 mg) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36 por el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]oxazol de la etapa 1 de este ejemplo. LCMS (ESI) *m*/*z* 340 y 342 $(M+H)^+$.

Etapa 3: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol se sintetizó en forma de un sólido naranja (280 mg, 96%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 7 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36 por el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]oxazol de la etapa 2 de este ejemplo. LCMS (ESI) *m*/*z* 392 y 394 $(M+H)^+$.

Etapa 4: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol se sintetizó en forma de un polvo blanco (27 mg, 10%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 8 del ejemplo 36, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-((6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol usado en el ejemplo 36 por el (1*R*,2*R*)-2-((6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol de la etapa 3 de este ejemplo. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 - 7,86 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,71 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,27 - 3,42 (m, 2H), 1,81 - 2,03 (m, 2H), 1,55 - 1,70 (m, 2H), 1,10 - 1,34 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 393 $(M+H)^+$.

Ejemplo 78

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: A una mezcla agitada de 6-bromo-3-nitro-2-piridinamina (2,5 g, 11,47 mmol) en una mezcla de HOAc glacial (10 ml), MeOH (10 ml) y EtOH (10 ml) a 0ºC se añadió en porciones zinc en polvo (3,73 g, 57,35 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 15 h. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre disolución acuosa saturada de $NaHO_3$ y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se separaron y se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar la 6-bromopiridina-2,3-diamina (1,30 g, 60%) en forma de un sólido que no requería purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6,61 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,79 (s, 2H). LCMS (ESI) *m*/*z* 188 y 190 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Una mezcla agitada de 6-bromopiridina-2,3-diamina (1,30 g, 6,91 mmol) de la etapa 1 de este ejemplo, ácido fórmico (0,7 ml), y ortoformiato de trietilo (28 ml) se calentó a 100ºC durante 1,5 h. Después la mezcla de

reacción se enfrió a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con una mezcla de MeOH en DCM al 5%. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron para dar la 5-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (245 mg, 18%) en forma de un sólido marrón claro que no requería purificación adicional. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyendo con 100% de DCM a MeOH en DCM al 10%) para dar 5-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina adicional (756 mg, 55%) en forma de un sólido marrón claro. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,08 (s ancho, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H). LCMS (ESI) *m*/*z* 198 y 200 $(M+H)^+$.

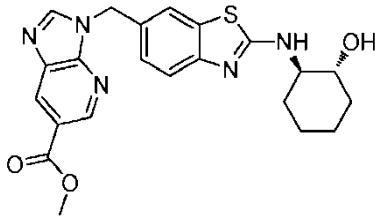
Etapa 3: A una disolución agitada de 5-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (1 g, 5,05 mmol) de la etapa 2 de este ejemplo en DMF anhidra (25 ml) a 0ºC se añadió en una porción hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 222 mg 5,56 mmol), y la mezcla se agitó a 0ºC durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (1,39 g, 6,06 mmol) de la etapa 4 del ejemplo 36 en DMF (5 ml). La mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 15 h más. A la mezcla de reacción se añadió agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y después salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con 100% de DCM, seguido de MeOH en DCM al 1% para dar el 6-((5-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (1,02 g, 52%) en forma de un sólido blanco. La regioquímica de la alquilación se determinó por experimento de efecto nuclear Overhauser (NOE) bidimensional. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 1,5, 8,3 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 2,77 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 391 y 393 $(M+H)^+$.

Etapa 4: A una disolución agitada de 6-((5-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (1,02 g, 2,61 mmol) de la etapa 3 de este ejemplo en DCM (50 ml) a 0ºC se añadió ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (707 mg, 2,87 mmol) y la mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 45 min más. A la mezcla se añadió disolución acuosa saturada de $NaHO_3$ y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el 6-((5-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (1,06 g, 100%) en forma de un sólido de color crema que no requería purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 - 8,12 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,07 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 407 y 409 $(M+H)^+$.

Etapa 5: Una mezcla agitada de 6-((5-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (50 mg, 0,123 mmol) de la etapa 4 de este ejemplo, (1*R*,2*R*)-(-)-2-aminociclohexanol (42 mg, 0,369 mmol), y DIEA (46 mg, 0,369 mmol) en DMA anhidra (1 ml) se calentó en un recipiente herméticamente cerrado a 100ºC durante 15 h. La reacción se dejó enfriar a t.a. y después se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (12 mg, 21%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 7,98 - 8,10 (m, 2H), 7,64 (d, *J*= 1,1 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,18 (dd, *J* = 1,6, 8,2 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,79 (s ancho, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,65 - 1,67 (m, 2H), 1,12 - 1,34 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 458 y 460 $(M+H)^+$.

Ejemplo 79

Preparación de 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxilato de metilo



Etapa 1: A una mezcla agitada de 6-amino-5-nitronicotinato de metilo (2 g, 10,15 mmol) en una mezcla de THF (30 ml) y MeOH (10 ml) a t.a. se añadió paladio (al 10% en peso sobre carbón activado, 100 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno gaseoso (1 atmósfera) durante 15 h. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el 5,6-diaminonicotinato de metilo (1,69 g, 100%) en forma de un sólido amarillo que no requería purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,27 (s ancho, 2H), 4,92 (s ancho, 2H), 3,74 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 168 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Una mezcla agitada de 5,6-diaminonicotinato de metilo (1,69 g, 10,12 mmol) de la etapa 1 de este ejemplo, ácido fórmico (0,5 ml), y ortoformiato de trietilo (25 ml) se calentó a 90ºC durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y después el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para dar el 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo (588 mg, 33%) en forma de un sólido de color crema que no requería purificación adicional. El

filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con 100% de DCM a MeOH en DCM al 10% para dar 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo adicional (550 mg, 31%) en forma de un sólido de color crema. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,33 (s ancho, 1H), 8,95 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 178 $(M+H)^+$.

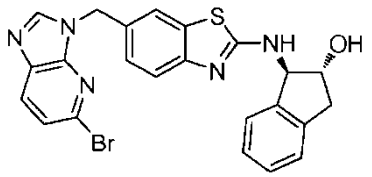
Etapa 3: A una disolución agitada de 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo (1,34 g, 7,56 mmol) de la etapa 2 de este ejemplo en DMF anhidra (25 ml) a 0ºC se añadió en una porción hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 333 mg, 8,32 mmol) y la mezcla se agitó a 0ºC durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (1,3 g, 5,66 mmol) de la etapa 4 del ejemplo 36 en DMF (5 ml). La mezcla se dejó calentar a t.a. después se agitó durante 15 h más. A la mezcla de reacción se añadió agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y después salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con 100% de DCM seguido de MeOH en DCM al 1% para dar el 3-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo (1,3 g, 46%) en forma de un sólido blanco. La regioquímica de la alquilación se determinó por experimento de efecto nuclear Overhauser (NOE) bidimensional. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,76 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 371 $(M+H)^+$.

Etapa 4: A una disolución agitada de 3-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo (300 mg, 0,811 mmol) de la etapa 3 de este ejemplo en DCM (10 ml) a 0ºC se añadió ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (154 mg, 0,892 mmol) y la mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 4 h más. A la mezcla se añadió disolución acuosa saturada de $NaHO_3$ y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar 370 mg de una mezcla 2:1 de 3-((2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo y 3-((2-(metilsulfonil)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo en forma de un aceite que no se purificó más. LCMS (ESI) *m*/*z* 387 $(M+H)^+$ (de acuerdo con el 3-((2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo) y *m*/*z* 403 $(M+H)^+$ (de acuerdo con el 3-((2-(metilsulfonil)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo).

Etapa 5: Una mezcla 2:1 de 3-((2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo y 3-((2-(metilsulfonil)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo (360 mg) de la etapa 4 de este ejemplo se disolvió en DMA anhidra (10 ml), y se añadieron (1*R*,2*R*)-(-)-2-aminociclohexanol (322 mg, 2,79 mmol) y DIEA (360 mg, 2,79 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó con agitación a 100ºC durante 19 h. El análisis de LCMS indicaba que la reacción no se había completado. A la mezcla de reacción se añadió (1*R*,2*R*)-(-)-2-aminociclohexanol adicional (100 mg, 0,870 mmol) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 100ºC durante 15 h más. Después la mezcla de reacción se enfrió a t.a., una mitad de la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo (19 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,54 (m, 1H), 7,99 (s ancho, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,16 - 7,33 (m, 2H), 5,51 (s ancho, 2H), 4,76 (s ancho, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,30 - 3,50 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,50 - 1,70 (m, 2H), 1,10 - 1,30 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 438 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

Preparación de (1*R*,2*R*)-1-((6-((5-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol

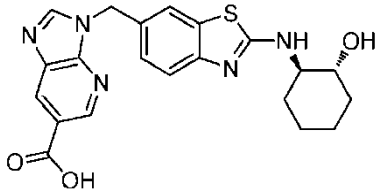


Una mezcla agitada de 6-((5-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (130 mg, 0,332 mmol) de la etapa 4 del ejemplo 78, (1*R*,2*R*)-(-)-trans-1-amino-2-indanol (198 mg, 1,33 mmol), y DIEA (214 mg, 1,66 mmol) en DMA anhidra (2 ml) en un recipiente de reacción herméticamente cerrado se calentó en un sintetizador de microondas Biotage a 140ºC durante 1,5 h. El análisis de LCMS indicaba que la reacción estaba incompleta. Se añadió (1*R*,2*R*)-(-)-trans-1-amino-2-indanol (50 mg, 0,335 mmol) adicional, y la mezcla se calentó en un sintetizador de microondas Biotage a 140ºC durante 45 min adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-1-((6-((5-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol (24 mg, 15%) en

forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,11 - 7,28 (m, 5H), 5,45 - 5,54 (m, 3H), 5,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,24 - 4,35 (m, 1H), 3,16 (dd, *J* = 6,9, 15,5 Hz, 1H), 2,74 (dd, *J* = 7,1, 15,5 Hz, 1H). LCMS (ESI) *m*/*z* 492 y 494 $(M+H)^+$.

Ejemplo 81

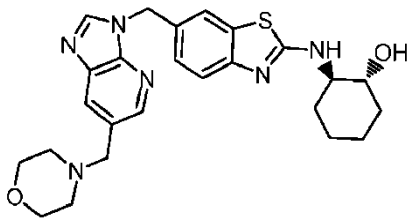
Preparación de ácido 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxílico



Una mezcla de 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo (210 mg, 0,48 mmol) del ejemplo 79 en THF (5 ml) y disolución acuosa de LiOH 1 M (5 ml) se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH~1,0 con disolución acuosa de HCl 2 M, y la mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el ácido 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxílico (37 mg, 18%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,15 (s ancho, 1H), 8,96 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,19 - 7,33 (m, 2H), 5,53 (s, 2H), 4,75 (s ancho, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,55 - 1,68 (m, 2H), 1,09 - 1,35 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 424 $(M+H)^+$.

Ejemplo 82

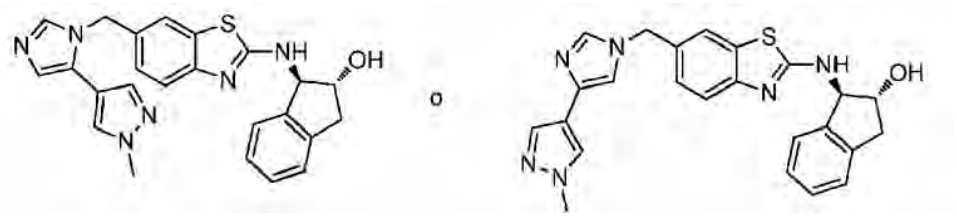
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(morfolinometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Una mezcla agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (100 mg, 0,22 mmol) del ejemplo 29, (morfolin-4-il)metiltrifluoroborato potásico (59 mg, 0,28 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,5 mg, 0,007 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (6,2 mg, 0,013 mmol) y Cs_2CO_3 (213 mg, 0,66 mmol) en THF/H_2O (1,5 ml, 4:1, v/v) se purgó con argón durante 10 min. La mezcla después se calentó a 85ºC en un recipiente de reacción herméticamente cerrado durante la noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite y el filtrado se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(morfolinometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol en forma de un polvo blanco (36 mg, 35%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,88 - 8,04 (m, 2H), 7,67 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,26 - 7,33 (m, 1H), 7,17 - 7,26 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,75 (s ancho, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,45 - 3,58 (m, 5H), 2,36 (s ancho, 4H), 2,03 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 1,79 - 1,89 (m, 1H), 1,62 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 1,05 - 1,37 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 479 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

Preparación de (1*R*,2*R*)-1-((6-((4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol o (1*R*,2*R*)-1-((6-((5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol (alternativo al producto del ejemplo 32)

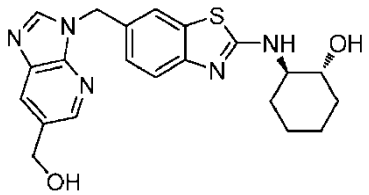


Etapa 1: El 6-((5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol o 6-((4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol se sintetizó en forma de una espuma blanca (140 mg) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 32, sustituyendo el regioisómero 1, usado en el ejemplo 32, por el regioisómero 2 de la etapa 4 del ejemplo 32, (6-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol o 6-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol). LCMS (ESI) *m*/*z* 356 $(M+H)^+$.

Etapa 2: El (1*R*,2*R*)-1-((6-((4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol o (1*R*,2*R*)-1-((6-((5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol (alternativo al material de partida en el etapa 6 del ejemplo 32) se sintetizó en forma de un polvo blanco (10 mg, 8%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 32, sustituyendo el 6-((5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol o el 6-((4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 32, por el producto de la etapa 1 de este ejemplo. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (d, J= 0,9 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,38 *(d, J*= 8,3 Hz, 1H), 7,11 - 7,30 (m, 6H), 5,54 (m, 1H), 5,11 - 5,25 (m, 3H), 4,31 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 2,75 (m, 1H). LCMS (ESI) *m*/*z* 443 $(M+H)^+$.

Ejemplo 84

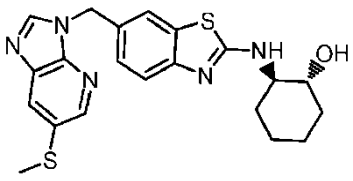
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(hidroximetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



A una mezcla agitada de 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo (76 mg, 0,174 mmol) del ejemplo 79 en DCM anhidro (1 ml) a - 50ºC en atmósfera de argón se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (disolución 1 M en DCM, 0,696 µl, 696 mmol). La mezcla se dejó calentar a - 20ºC y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se acidificó a pH~1,0 con HCl ac. 2 M, y la mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(hidroximetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (20 mg, 28%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (s, 1H), 8,35 (d, *J*= 1,3 Hz, 1H), 7,93 - 8,01 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,29 (s ancho, 1H), 4,75 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,62 (s ancho, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,55 - 1,65 (m, 2H), 1,10 - 1,35 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 410 $(M+H)^+$.

Ejemplo 85

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(metiltio)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol

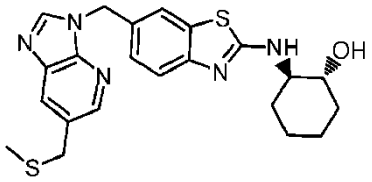


El (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(metiltio)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (25 mg, 18%) se obtuvo en forma de un polvo marrón claro usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 82, sustituyendo el(morfolin-4-il)metiltrifluoroborato potásico por el (tiometil)metiltrifluoroborato potásico, sustituyendo el THF/H_2O usado en el ejemplo 82 por dioxano/H_2O, y realizando la reacción a 100ºC en lugar de a 85ºC. RMN ^{1}H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,37 - 8,50 (m, 2H), 8,07 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,25 - 7,34 (m,

1H), 5,53 (s, 2H), 3,58 (dd, J= 3,4, 9,8 Hz, 1H), 3,39 - 3,51 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,10 - 2,24 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 1,64 - 1,85 (m, 2H), 1,13 - 1,51 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 426 $(M+H)^+$.

Ejemplo 86

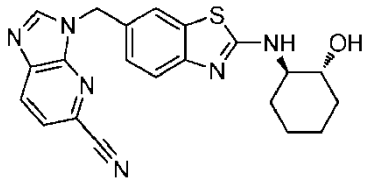
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-((metiltio)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-((metiltio)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (5 mg, 4%) se obtuvo en forma de un polvo marrón claro usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 82, sustituyendo el (morfolin-4-il)metiltrifluoroborato potásico usado en el ejemplo 82 por el (tiometil)metiltrifluoroborato potásico, sustituyendo el THF/H_2O usado en el ejemplo 82 por el dioxano/H_2O, y llevando a cabo la reacción a 100ºC en lugar de a 85ºC. RMN ^{1}H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,29 (s, 2H), 7,95 (s ancho, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 1H), 7,13 - 7,22 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,47 (dd, *J* = 3,4, 9,8 Hz, 1H), 3,27 - 3,40 (m, 1H), 2,04 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,93 (s ancho, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,52-1,74 (m, 2H), 1,01 - 1,40 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 440 $(M+H)^+$.

Ejemplo 87

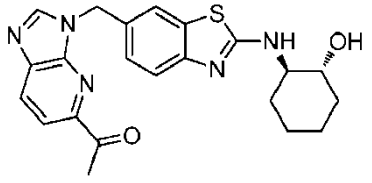
Preparación de 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-carbonitrilo



Una mezcla agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (100 mg, 0,218 mmol) del ejemplo 78, cianuro de zinc (77 mg, 0,654 mmol), y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (18 mg, 0,0327 mmol) en DMF anhidra (2 ml) a t.a. se purgó durante 15 min con una corriente de argón. A la mezcla resultante se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (18 mg, 0,0218 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 100ºC durante 2 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-carbonitrilo (34 mg, 39%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,91 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,77 (s ancho, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,65 - 1,67 (m, 2H), 1,08 - 1,37 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 405 $(M+H)^+$.

Ejemplo 88

Preparación de 1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)etanona

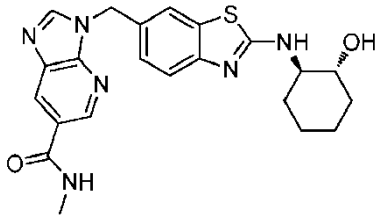


Una mezcla agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (100 mg, 0,218 mmol) del ejemplo 78, tributil(1-etoxivinil)estaño (157 mg, 0,436 mmol) en DMF anhidra (2 ml) a t.a. se purgó durante 15 min con una corriente de argón. A la mezcla resultante se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (38 mg, 0,0327 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 110ºC durante 2 h. Después de enfriar a t.a., se añadió HCl ac. 2 M (0,5 ml), y la mezcla se agitó a t.a. durante 1,5 h. La mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la

fase estacionaria para dar la 1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)etanona bruta. El producto bruto se trituró con Et_2O y el sólido se recogió por filtración y se secó para dar la 1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)etanona (19 mg, 21%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,26 - 7,39 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 4,77 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,55 - 1,67 (m, 2H), 1,12 - 1,32 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 422 $(M+H)^+$.

Ejemplo 89

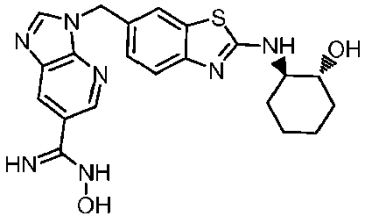
Preparación de 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-*N*-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxamida



A una mezcla agitada de ácido 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxílico (70 mg, 0,165 mmol) del ejemplo 81 y TEA (67 mg, 0,660 mmol) en THF anhidro (2,5 ml) a t.a. se añadió metilamina (disolución 2 M en THF, 413 µl, 0,825 mmol) seguido de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (109 mg, 0,248 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 4,5 h. La mezcla se purificó por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar la 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-*N*-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxamida (26 mg, 36%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,86 (d, *J* = 1,88 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 4,52 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 1,88 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,54 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,13 Hz, 1H), 7,19 - 7,32 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,73 (s ancho, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,82 (d, *J* = 4,33 Hz, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,55 - 1,65 (m 2H), 1,10 - 1,30 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 437 $(M+H)^+$.

Ejemplo 90

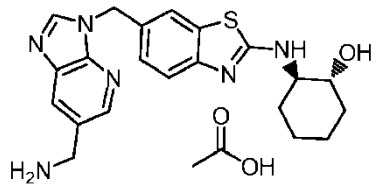
Preparación de N-hidroxi-3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboximidamida



Una mezcla agitada de 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carbonitrilo del ejemplo 43 (55 mg, 0,14 mmol) y NH_2OH en H_2O al 50% en exceso (300 µl) en EtOH (3 ml) se calentó a 80ºC durante 1h. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% AcOH) y CH_3CN (0,05% AcOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar la N-hidroxi-3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboximidamida (8 mg, 13%) en forma de un polvo marrón claro. RMN ^{1}H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,73 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,32 - 7,39 (m, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,50 - 3,65 (m, 1H), 3,37 - 3,49 (m, 1H), 2,13 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 2,02 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 1,62 - 1,82 (m, 2H), 1,15 - 1,49 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 438 $(M+H)^+$.

Ejemplo 91

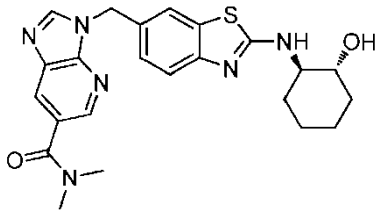
Preparación de acetato de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(aminometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



A una mezcla agitada de 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carbonitrilo del ejemplo 43 (85 mg, 0,21 mmol) en THF (3 ml) a 0ºC se añadió gota a gota LAH en éter dietílico (2,0 M, 0,4 ml, 0,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h, antes de añadir otros 0,4 ml de LAH 2,0 M en éter dietílico. Después de agitar a t.a. durante la noche, la mezcla de reacción se trató por adición secuencial de 61 µl de H_2O, 61 µL de NaOH al 10%, y 183 µl de H_2O. La mezcla resultante se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% AcOH) y CH_3CN (0,05% AcOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el acetato de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(aminometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (4 mg, 5%) en forma de un polvo marrón claro. RMN ^{1}H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,54 *(d, J* =9,2 Hz, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,19 - 7,42 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,57 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 3,37 - 3,50 (m, 1H), 2,13 (d, *J*= 11,3 Hz, 1H), 2,01 (s ancho, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,62 - 1,81 (m, 2H), 1,17 - 1,49 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 409 $(M+H)^+$.

Ejemplo 92

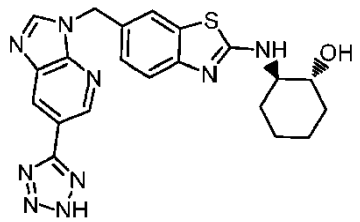
Preparación de 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-*N*,*N*-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxamida



A una mezcla agitada de ácido 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxílico (65 mg, 0,153 mmol) del ejemplo 81 y TEA (77 mg, 0,767 mmol) en una mezcla de THF anhidro (1,5 ml) y DMF anhidra (0,5 ml) a t.a. se añadió dimetilamina (disolución 2 M en MeOH, 383 ml, 0,767 mmol) seguido de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (102 mg, 0,230 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar la 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-*N*,*N*-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxamida (33 mg, 48%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,54 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,20 - 7,33 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,73 (d, *J* = 4,90 Hz, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,99 (s ancho, 6H), 2,02 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,55 - 1,65 (m, 2H), 1,10 - 1,30 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z*451 $(M+H)^+$.

Ejemplo 93

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(2H-tetrazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol

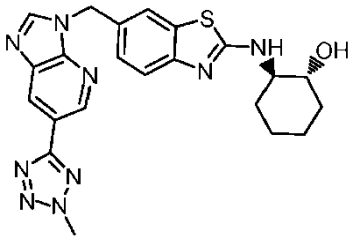


Una mezcla agitada de 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carbonitrilo del ejemplo 43 (120 mg, 0,30 mmol), NaN_3 (29 mg, 0,45 mmol) y NH_4Cl (24 mg, 0,45 mmol) en DMF (1,5 ml) se calentó a 100ºC durante la noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado mayoritariamente. Una parte de la mezcla de reacción (~ 1/3) se enfrió a t.a. y se purificó por HPLC preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% AcOH) y CH_3CN (0,05% AcOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(2H-tetrazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (4 mg, 9%) en forma de un polvo blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 9,13 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,5, 10,9 Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 5,60

(s, 2H), 3,56 *(d, J*= 9,6 Hz, 1H), 3,37 - 3,50 (m, 1H), 1,92 - 2,21 (m, 2H), 1,72 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 1,17 - 1,49 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 448 $(M+H)^+$.

Ejemplo 94

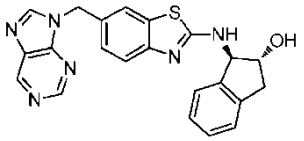
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



A la parte restante de la mezcla de reacción del ejemplo 93 se añadieron Cs_2CO_3 en exceso (300 mg) y MeI en exceso (200 µl). La mezcla resultante se calentó a 90ºC durante 4 h. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado mayoritariamente. Después de enfriar a t.a., la mezcla se purificó por HPLC preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% AcOH) y CH_3CN (0,05% AcOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (8 mg) en forma de un polvo blanco. La asignación regioquímica del compuesto estaba de acuerdo con el resultado del experimento de RMN de efecto nuclear Overhauser (NOE). RMN ^{1}H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 9,17 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,25 - 7,41 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,36 - 4,51 (m, 3H), 3,57 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,36 - 3,49 (m, 1H), 2,13 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,01 (s ancho, 1H), 1,71 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 1,12 - 1,48 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 462 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

Preparación de (1*R*,2*R*)-1-((6-((9*H*-purin-9-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol



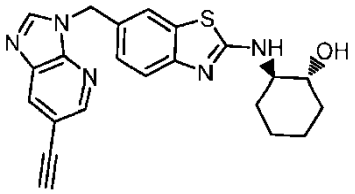
Etapa 1: El 6-((9*H*-purin-9-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol se sintetizó en forma de un sólido blanco (690 mg, 30%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 del ejemplo 47, sustituyendo el 5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]-imidazol usado en el ejemplo 47 por la 9*H*-purina. La regioquímica de la alquilación se determinó por experimento de efecto nuclear Overhauser (NOE) bidimensional. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 1,5, 8,5 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 2,77 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 314 $(M+H)^+$.

Etapa 2: El 6-((9*H*-purin-9-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol se sintetizó en forma de una espuma blanca (473 mg) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36 por el 6-((9*H*-purin-9-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol de la etapa 1 de este ejemplo. LCMS (ESI) *m*/*z* 330 $(M+H)^+$.

Etapa 3: A una mezcla de 6-((9*H*-purin-9-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (270 mg, 0,8 mmol) de la etapa 2 de este ejemplo y (1*R*,2*R*)-1-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol (246 mg, 1,6 mmol) en NMP (1,5 ml) se añadió DIEA (570 µl, 3,3 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 150ºC en reactor de microondas Biotage durante 1,5 h. La mezcla se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-1-((6-((9*H*-purin-9-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol (71 mg, 21%) en forma de un polvo blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,18 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,11 - 7,25 (m, 4H), 5,45 - 5,57 (m, 3H), 5,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,16 (dd, *J* = 6,9, 15,5 Hz, 1H), 2,74 (m, 1H). LCMS (ESI) *m*/*z*415 $(M+H)^+$.

Ejemplo 96

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-etinil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: La 6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (3,78 g) se obtuvo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 7 del ejemplo 23, sustituyendo la 6-metoxi-N^2-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)piridina-2,3-diamina usada en el ejemplo 23 por la 5-yodopiridina-2,3-diamina. LCMS (ESI) *m*/*z* 246 $(M+H)^+$.

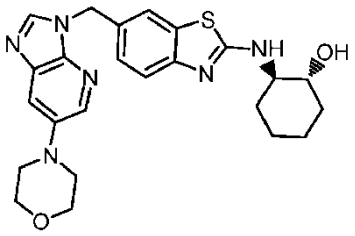
Etapa 2: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol se obtuvo en forma de un sólido blanquecino usando procedimientos análogos a los descritos en las etapas 4-5 del ejemplo 3 y etapa 5 del ejemplo 2, secuencialmente, sustituyendo la 3H-imidazo[4,5-b]piridina usada en la etapa 4 del ejemplo 3 por la 6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina de la etapa 1 de este ejemplo, y después haciendo las sustituciones análogas para los materiales de partida usados en la etapa 5 del ejemplo 3 y etapa 5 del ejemplo 2. LCMS (ESI) *m*/*z* 506 $(M+H)^+$.

Etapa 3: A una suspensión agitada del (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-iodo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (152 mg, 0,30 mmol) de la etapa 2 de este ejemplo en DMF (3 ml) se añadieron CuI (6 mg, 0,032 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (11 mg, 0,015 mmol). La mezcla se purgó con argón mientras se añadían secuencialmente etiniltrimetilsilano (85 µl, 0,60 mmol) y TEA (127 µl, 0,90 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. Se añadió agua (30 ml) y el sólido marrón oscuro resultante se recogió por filtración y se secó para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-((trimetilsilil)etinil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol bruto (100 mg, 70%). LCMS (ESI) *m*/*z* 476 $(M+H)^+$.

Etapa 4: A una disolución agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-((trimetilsilil)etinil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (100 mg, 0,21 mmol) de la etapa 3 de este ejemplo en MeOH (5 ml) se añadió K_2CO_3 en exceso (150 mg). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 min. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite y el filtrado se purificó por HPLC preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% AcOH) y CH_3CN (0,05% AcOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-etinil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol en forma de un polvo marrón claro (40 mg, 47%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,50 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 8,23 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 8,02 (d, *J*= 6,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,26 - 7,34 (m, 1H), 7,15 - 7,26 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,29 (s, 1H), 3,26 - 3,38 (m, 2H), 2,03 *(d, J* = 10,4 Hz, 1H), 1,85 (s ancho, 1H), 1,62 *(d, J* = 4,7 Hz, 2H), 1,00 - 1,38 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 404 $(M+H)^+$.

Ejemplo 97

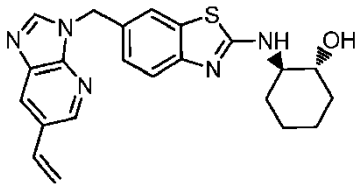
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-morfolino-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



A una disolución agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-iodo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol de la etapa 2 del ejemplo 96 (150 mg, 0,30 mmol) en DMSO (3 ml) se añadieron morfolina (156 µl, 1,78 mmol), CuI (23 mg, 0,12 mmol), L-prolina (14 mg, 0,12 mmol), y K_2CO_3 (123 mg, 0,89 mmol). La mezcla resultante se lavó por barrido con argón, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 100ºC durante 2 h, después a 110ºC durante 2 h. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se filtró a través de un tapón de Celite, y el filtrado se purificó por HPLC preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% AcOH) y CH_3CN (0,05% AcOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-morfolino-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (15 mg, 11%) en forma de un polvo marrón claro. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,63 (s ancho, 2H), 7,24 - 7,34 (m, 1H), 7,14 - 7,22 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,70 - 3,83 (m, 4H), 3,48 - 3,55 (m, 2H), 3,07 - 3,15 (m, 4H), 2,03 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 1,87 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,61 (s ancho, 2H), 1,22 (d, *J* = 7,3 Hz, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 465 $(M+H)^+$.

Ejemplo 98

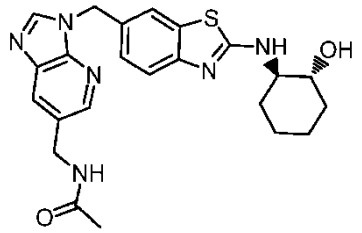
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



A una mezcla agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (200 mg, 0,44 mmol) del ejemplo 29 en n-PrOH se añadieron viniltrifluoroborato potásico (117 mg, 0,88 mmol), $PdCl_2$(dppf)·DCM (18 mg, 0,022 mmol) y TEA (122 µl, 0,88 mmol). La mezcla resultante se purgó con argón durante 5 min, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 100ºC durante la noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol en forma de un polvo marrón claro (40 mg, 23%). RMN ^{1}H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,32 - 7,41 (m, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 1H), 6,91 (dd, *J* = 10,9, 17,7 Hz, 1H), 5,91 *(d, J*= 17,5 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,35 *(d, J*= 11,1 Hz, 1H), 3,50 - 3,66 (m, 1H), 3,37 - 3,49 (m, 1H), 2,14 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 2,01 (s ancho, 1H), 1,63 - 1,82 (m, 2H), 1,13 - 1,50 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 406 $(M+H)^+$.

Ejemplo 99

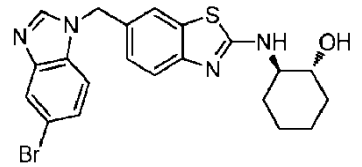
Preparación de N-((3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)metil)acetamida



A una disolución agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(aminometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (50 mg, 0,12 mmol) del ejemplo 91 en DCM (2 ml) se añadieron piridina (40 µl, 0,48 mmol) y AcCl (27 µl, 0,36 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 3 h antes de concentrar a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar la N-((3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)metil)acetamida (45 mg, 82 %) en forma de un polvo blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,40 (s ancho, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,84 - 8,10 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,24 - 7,41 (m, 1H), 7,10 - 7,24 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,37 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,34 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 1,97 - 2,16 (m, 1H), 1,89 (s ancho, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,61 (s ancho, 2H), 0,99 - 1,39 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 451 $(M+H)^+$.

Ejemplo 100

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: A una mezcla agitada de (2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metanol (958 mg, 4,5 mmol) de la etapa 3 del ejemplo 36 en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0ºC en atmósfera de argón se añadió peryodinano de Dess-Martin (2,0 g, 5,0 mmol) en porciones. La mezcla se agitó durante 1 h y después se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml). A esta mezcla se añadió una mezcla de disolución acuosa saturada de sulfito sódico y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico 50/50 (40 ml). Esta mezcla se agitó durante 10 min y después la capa de CH_2Cl_2 se separó, se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el 2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-carbaldehído (937 mg, 99%) en forma de un sólido blanco. LCMS (ESI) *m*/*z* 210 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una mezcla agitada de 4-bromo-2-nitroanilina (694 mg, 3,2 mmol) en TFA (5 ml) a -15ºC en atmósfera de argón se añadió $NaBH(OAc)_3$ (1,1g, 5,3 mmol) en porciones. La mezcla se agitó durante 10 min. A la mezcla agitada se añadió gota a gota 2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-carbaldehído (735 mg, 3,5 mmol) de la etapa 1 de este ejemplo en CH_2Cl_2 (3 ml). La mezcla se agitó durante 1 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100% de hexanos a 100% de EtOAc para dar la 4-bromo-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina (1,0 g, 77%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 2,4, 9,3 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 410 y 412 $(M+H)^+$.

Etapa 3: La 4-bromo-N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina se sintetizó en forma de un aceite (1 g) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 2 del ejemplo 41, sustituyendo la 4-bromo-5-metoxi-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina usada en el ejemplo 41 por la 4-bromo-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina de la etapa 2 de este ejemplo. LCMS (ESI) *m*/*z* 379 y 381 $(M+H)^+$.

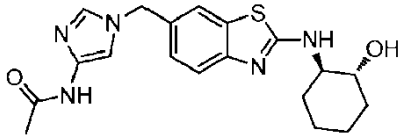
Etapa 4: El 6-((5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol se sintetizó en forma de un sólido blanco (630 mg, 57%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 del ejemplo 41, sustituyendo la 4-bromo-5-metoxi-N^2-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina usada en el ejemplo 41 por la 4-bromo-N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina de la etapa 3 de este ejemplo. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 - 7,91 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,33 - 7,45 (m, 2H), 5,62 (s, 2H), 2,77 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 389 y 391 $(M+H)^+$.

Etapa 5: El 6-((5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol se sintetizó en forma de una espuma blanca (1,0 g) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36 por el 6-((5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol de la etapa 4 de este ejemplo. LCMS (ESI) *m*/*z* 405 y 407 $(M+H)^+$.

Etapa 6: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol se sintetizó en forma de un polvo blanco (36 mg, 36%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 7 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36 por el 6-((5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol de la etapa 5 de este ejemplo. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,25 - 7,39 (m, 2H), 7,18 (dd, *J* = 1,5, 8,3 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,76 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,55 - 1,65 (m, 2H), 1,12 - 1,32 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 456 y 458 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

Preparación de *N*-(1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-imidazol-4-il)acetamida



Etapa 1: A una mezcla de los regioisómeros 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol y 5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol (643 mg, 2,3 mmol) de la etapa 1 del ejemplo 32, acetamida (275 mg, 5,0 mmol), y Cs_2CO_3 (1,5 g, 5 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) se añadió N,N'-dimetiletilendiamina (500 µl, 5 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla durante 5 min seguido de la adición de CuI (221 mg, 1,1 mmol). Se burbujeó argón en la mezcla durante 5 min adicionales. Después el recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 100ºC durante 15 h. La mezcla se enfrió a t.a., después se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La capa de EtOAc se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100% de hexanos a 100% de EtOAc para dar una mezcla de regioisómeros *N*-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-4-il)acetamida y *N*-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-5-il)acetamida (170 mg, 29%) en forma de un aceite. LCMS (ESI) *m*/*z* 256 $(M+H)^+$.

Etapa 2: La mezcla de regioisómeros *N*-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-4-il)acetamida y *N*-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-5-il)acetamida (170 mg, 0,7 mmol) de la etapa 1 de este ejemplo se agitó en TFA en CH_2Cl_2 al 70% (10 ml) a t.a. durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar la *N*-(1*H*-imidazol-4-il)acetamida (147 mg) en forma de una película amarilla que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m*/*z* 126 $(M+H)^+$.

Etapa 3: La *N*-(1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-imidazol-4-il)acetamida se sintetizó en forma de un sólido blanco (58 mg, 15%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 36, sustituyendo la *N*-(1*H*-imidazol-4-il)acetamida de la etapa 2 de este ejemplo por el 4-bromo-1*H*-imidazol usado en el ejemplo 36. La regioquímica de la alquilación se determinó por experimento de efecto nuclear Overhauser (NOE) bidimensional.

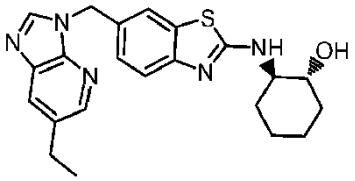
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,94 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 319 $(M+H)^+$.

Etapa 4: La *N*-(1-((2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-imidazol-4-il)acetamida se sintetizó en forma de una espuma blanca (106 mg) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36 por la *N*-(1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-imidazol-4-il)acetamida de la etapa 3 de este ejemplo. LCMS (ESI) *m*/*z* 351 $(M+H)^+$

Etapa 5: La *N*-(1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-imidazol-4-il)acetamida se sintetizó en forma de un polvo blanco (4 mg) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 7 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36 por la *N*-(1-((2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-imidazol-4-il)acetamida de la etapa 4 de este ejemplo. El polvo se purificó más por TLC preparativa eluyendo con MeOH en CH_2Cl_2 al 10% para dar la *N*-(1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-imidazol-4-il)acetamida (2 mg, 2%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,50 (s, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,12 - 7,25 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 1,96 - 2,20 (m, 5H), 1,67 - 1,80 (m, 2H), 1,20 - 1,47 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 386 $(M+H)^+$.

Ejemplo 102

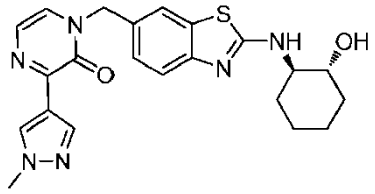
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



A una disolución agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (20 mg, 0,049 mmol) del ejemplo 98 en MeOH/THF 1:1 (2 ml) se añadió Ni Raney (10 mg). La mezcla resultante se agitó con un balón de H_2 a t.a. durante 4 h. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite y el filtrado se purificó por TLC preparativa para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (6 mg, 30 %). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s ancho, 1H), 8,26 (s ancho, 1H), 7,95 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 7,66 (s ancho, 1H), 7,25 - 7,42 (m, 1H), 7,06 - 7,25 (m, 1H), 5,45 (s ancho, 2H), 4,74 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,51 (s ancho, 1H), 2,73 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,04 (s ancho, 1H), 1,86 (s ancho, 1H), 1,62 (s ancho, 2H), 1,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 7H). LCMS (ESI) *m*/*z* 408 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

Preparación de 1-((2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2(1H)-ona



Etapa 1: A la 2,3-dicloropirazina (1,12 g, 7,52 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,56 g, 7,52 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (270 mg, 0,38 mmol), y Na_2CO_3 (2,4 g, 22,56 mmol) en un tubo de presión se añadieron 1,2-dimetoxietano (15 ml) y agua (2 ml). Se extrajo el aire del matraz y se hizo un barrido con argón (3x) y después se cerró herméticamente y se calentó a 90ºC durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos al 20-100% para dar la 2-cloro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazina (780 mg, 53%). LCMS (ESI) *m*/*z* 195 $(M + H)^+$.

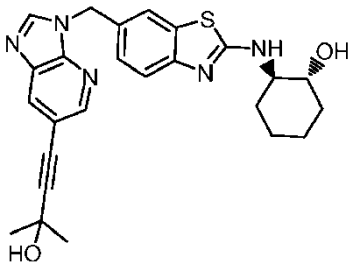
Etapa 2: A la 2-cloro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazina (200 mg, 1,03 mmol) de la etapa 1 de este ejemplo en DMSO (1,5 ml) y agua (1,5 ml) se añadió KOH (890 mg, 15,4 mmol) y la mezcla se calentó a 80ºC durante 3 h. La mezcla se enfrió y se repartió entre EtOAc y HCl 4 N. La capa acuosa se concentró a presión reducida y después se añadió una mezcla de MeOH y EtOH y la suspensión se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y después se añadió Et_2O y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida. El residuo se trituró con DCM y se filtró para dar la 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2(1H)-ona bruta (300 mg, cuantitativo) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,24 - 7,39 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H).

Etapa 3: A la 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2(1H)-ona (139 mg, 0,78 mmol) de la etapa 2 de este ejemplo en DMF (3 ml) se añadió NaH (60% en aceite mineral, 32 mg, 0,78 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 10 min. Después se añadió el 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol (180 mg, 0,78 mmol) de la etapa 4 del ejemplo 36. La mezcla se agitó a t.a. durante la noche y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM al 0-15% para dar la 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)pirazin-2(1H)-ona impura (80 mg, 27%) que se usó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m*/*z* 370 $(M + H)^+$.

Etapa 4: A la 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)pirazin-2(1H)-ona (80 mg, 0,21 mmol) de la etapa 3 de este ejemplo en DCM (5 ml) a 0ºC se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (70%, 75 mg, 0,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 min. La mezcla se diluyó con DCM y después se lavó con disolución acuosa de tiosulfato sódico y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió N,N-dimetilacetamida (4 ml), DIEA (0,075 ml, 0,43 mmol) y (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol (50 mg, 0,43 mmol). La mezcla se calentó a 100ºC durante 3 d y después se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar la 1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2(1H)-ona (7 mg, 8%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,00 (d, *J*=7,54 Hz, 1 H), 7,66 - 7,71 (m, 2 H), 7,35 (d, *J*=4,33 Hz, 1 H), 7,29 - 7,33 (m, 1 H), 7,22 - 7,27 (m, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,77 (s ancho, 1 H), 3,89 (s, 3 H) 3,52 (s ancho, 1 H), 2,04 (d, *J*=10,36 Hz, 1 H), 1,89 (s ancho, 1 H), 1,63 (s ancho, 2 H), 1,23 (d, *J*=5,84 Hz, 4 H). LCMS (ESI) *m*/*z* 437 $(M + H)^+$.

Ejemplo 104

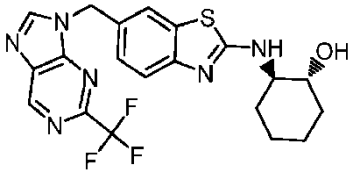
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-3H-imidazo[4,5-[b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



El (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (125 mg, 91%) se obtuvo en forma de un polvo blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 del ejemplo 96, sustituyendo el etiniltrimetilsilano usado en el ejemplo 96 por el 2-metilbut-3-in-2-ol. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s ancho, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,10 (s ancho, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 1H), 7,17 - 7,26 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,77 (s ancho, 1H), 3,48 - 3,61 (m, 2H), 2,03 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 1,88 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 1,62 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,22 (d, *J* = 5,8 Hz, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 462 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((2-(trifluorometil)-9H-purin-9-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: La 2-(trifluorometil)-9H-purina (940 mg, 94%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 7 del ejemplo 23, sustituyendo la 6-metoxi-N^2-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)piridina-2,3-diamina usada en el ejemplo 23 por la 2-(trifluorometil)pirimidina-4,5-diamina. LCMS (ESI) *m*/*z* 189 $(M+H)^+$.

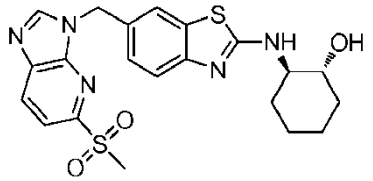
Etapa 2: El 2-(metiltio)-6-((2-(trifluorometil)-9H-purin-9-il)metil)benzo[d]tiazol (480 mg, 47%) se obtuvo en forma de un aceite usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 1 del ejemplo 63, sustituyendo el 4-azabencimidazol usado en el ejemplo 63 por la 2-(trifluorometil)-9H-purina de la etapa 1 de este ejemplo. LCMS (ESI) *m*/*z* 382 $(M+H)^+$.

Etapa 3: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((2-(trifluorometil)-9H-purin-9-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol se obtuvo en forma de un sólido marrón claro usando procedimientos similares a los descritos en la etapa 5 del ejemplo 3 seguido

de procedimientos análogos a los descritos en la etapa 5 del ejemplo 2, sustituyendo el 6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol usado en el ejemplo 3 por el 2-(metiltio)-6-((2-(trifluorometil)-9H-purin-9-il)metil)benzo[d]tiazol de la etapa 2 de este ejemplo, y sustituyendo el 2-bromo-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol usado en el ejemplo 2 por el producto de esa reacción. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,39 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,29 - 7,39 (m, 1H), 7,14 - 7,28 (m, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,81 (s ancho, 1H), 3,50 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,96 - 2,17 (m, 1H), 1,88 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,62 (s ancho, 2H), 0,93 - 1,41 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 449 $(M+H)^+$.

Ejemplo 106

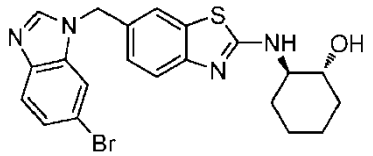
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(metilsulfonil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Una mezcla agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (89 mg, 0,194 mmol) del ejemplo 78, metanosulfinato sódico (80 mg, 0,777 mmol), y *N*,*N*-dimetiletilendiamina (7 mg, 0,078 mmol) en DMSO anhidro (2 ml) a t.a. se purgó durante 15 min con una corriente de argón. A la mezcla resultante se añadió complejo de trifluorometanosulfonato de cobre (I) y benceno (20 mg, 0,038 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 125ºC durante 5 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(metilsulfonil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (33 mg, 37%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,91 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,90 - 8,02 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,25 - 7,36 (m, 2H), 5,54 (s, 2H), 4,74 (s ancho, 1H), 3,50 (s ancho, 1H), 3,33 - 3,34 (m, 4H), 2,02 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,55 - 1,65 (m, 2H), 1,15 - 1,30 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 458 $(M+H)^+$.

Ejemplo 107

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: A una mezcla agitada de (2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metanol (958 mg, 4,5 mmol) de la etapa 3 del ejemplo 36 en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0ºC en atmósfera de argón se añadió peryodinano de Dess-Martin (2,1 g, 5,0 mmol) en porciones pequeñas. Después la mezcla se agitó durante 1 h a 0ºC, se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml) seguido de la adición de una mezcla de disolución acuosa saturada de Na_2SO_3 y disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ 1:1 (40 ml). La mezcla se agitó durante 10 min. Las capas se separaron y la capa de CH_2Cl_2 se lavó secuencialmente con disolución acuosa saturada de $NaHO_3$ (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el 2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-carbaldehído (937 mg, 99%) en forma de un sólido blanquecino que no requería purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,06 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 2,84 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z 210 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una mezcla agitada de 5-bromo-2-nitroanilina (714 mg, 4,0 mmol) en TFA (7 ml) a -15ºC en atmósfera de argón, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (1,2 g, 5,4 mmol) en porciones pequeñas. La mezcla se agitó durante 15 min, después se añadió gota a gota una disolución de 2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-carbaldehído en CH_2Cl_2 (2 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, después se concentró a presión reducida para dar un aceite rojo. El aceite se repartió entre EtOAc (200 ml) y disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100% de hexanos a 50% de hexanos en EtOAc para dar la 5-bromo-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina (1,1 g, 73%) en forma de un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m*/*z* 409, 411 $(M+H)^+$.

Etapa 3: La 5-bromo-N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina se sintetizó en forma de un sólido marrón (920 mg) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 2 del ejemplo 41, sustituyendo la 4-bromo-5-metoxi-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina usada en el ejemplo 41 por la 5-bromo-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 379, 381 $(M+H)^+$.

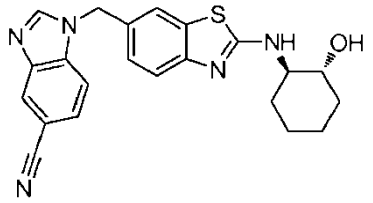
Etapa 4: El 6-((6-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol se sintetizó en forma de un sólido amarillo (701 mg, 70%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 del ejemplo 41, sustituyendo la 4-bromo-5-metoxi-N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina usada en el ejemplo 41 por la 5-bromo-N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 389, 391 $(M+H)^+$.

Etapa 5: El 6-((6-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol se sintetizó en forma de una espuma amarilla (811 mg) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36 por el 6-((6-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 405, 407 $(M+H)^+$.

Etapa 6: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol se sintetizó usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 7 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36 por el 6-((6-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol de la etapa previa. Una parte del producto bruto se purificó por HPLC preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y una columna Varian Diphenyl como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol en forma de un polvo blanco (33 mg) RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,56 - 7,68 (m, 2H), 7,26 - 7,36 (m, 2H), 7,15 - 7,24 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,76 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,55 - 1,67 (m, 2H), 1,12 - 1,30 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 456, 458 $(M+H)^+$.

Ejemplo 108

Preparación de 1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



Etapa 1: La 4-bromo-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina se sintetizó en forma de un sólido amarillo (1,08 g, 77%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 2 del ejemplo 107, sustituyendo la 5-bromo-2-nitroanilina usada en el ejemplo 107 por la 4-bromo-2-nitroanilina. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 2,4, 9,3 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 410, 412 $(M+H)^+$.

Etapa 2: La 4-bromo-N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina se sintetizó en forma de un aceite rojo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 2 del ejemplo 41, sustituyendo la 4-bromo-5-metoxi-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina usada en el ejemplo 41 por la 4-bromo-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 380, 382 $(M+H)^+$.

Etapa 3: El 6-((5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol se sintetizó en forma de un sólido blanco (630 mg, 62% en dos etapas) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 del ejemplo 41, sustituyendo la 4-bromo-5-metoxi-N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina usada en el ejemplo 41 por la 4-bromo-N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina de la etapa previa. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,33 - 7,45 (m, 2H), 5,62 (s, 2H), 2,77 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 390, 392 $(M+H)^+$.

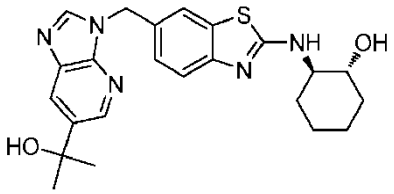
Etapa 4: El 6-((5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol se sintetizó en forma de una espuma blanca (830 mg) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36 por el 6-((5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 405, 407 $(M+H)^+$.

Etapa 5: A una suspensión de 6-((5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (655 mg, 1,6 mmol) y (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol (558 mg, 4,8 mmol) en DMA anhidra (3,0 ml) se añadió DIEA (842 µl, 4,8 mmol). La mezcla se calentó en un tubo herméticamente cerrado a 110ºC durante 18 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se añadió gota a gota a una disolución agitada de agua haciendo que se formara un precipitado. Después de agitar durante 10 min, el sólido se recogió por filtración para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (837 mg) en forma de un sólido marrón claro. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,26 - 7,39 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,74 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,55 - 1,67 (m, 2H), 1,13 - 1,32 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 457, 459 $(M+H)^+$.

Etapa 6: El 1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se sintetizó en forma de un polvo blanco (32 mg, 6%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 1 del ejemplo 53, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol usado en el ejemplo 53 por el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol de la etapa previa. el producto se purificó más por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en CH_2Cl_2 al 5%. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,73 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,56 - 1,67 (m, 2H), 1,10 - 1,35 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 404 $(M+H)^+$.

Ejemplo 109

Preparación de (1R,2R)-2-((6-((6-(2-hidroxipropan-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



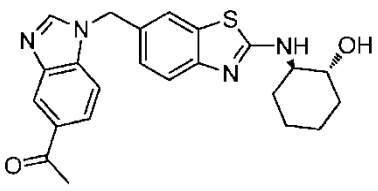
Etapa 1: A una disolución agitada de 3-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo (253 mg, 0,684 mmol) de la etapa 3 del ejemplo 79 en una mezcla de DCM anhidro (2,5 ml) y THF anhidro (6,4 ml) a 0ºC en una atmósfera inerte, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (disolución 3 M en éter dietílico, 0,49 ml, 1,47 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a t.a. y se agitó durante 1,5 h. Se añadió bromuro de metilmagnesio (disolución 3 M en éter dietílico, 0,49 ml, 1,47 mmol) adicional y la mezcla se agitó a t.a. durante 48 h adicionales. Se añadió bromuro de metilmagnesio (disolución 3 M en éter dietílico, 0,25 ml, 0,74 mmol) adicional y la mezcla se agitó a t.a. durante 4 h adicionales. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una mezcla de disolución acuosa saturada de NH_4Cl y disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ 1:1. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con 100% de DCM a MeOH en DCM al 15% para dar el 2-(3-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)propan-2-ol (191 mg, 75%) en forma de un sólido. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,20 (s, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,51 (s, 6H); LCMS (ESI) *m*/*z* 371 $(M+H)^+$.

Etapa 2: El 2-(3-((2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)propan-2-ol (140 mg, 70%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 3, sustituyendo el 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 3 por el 2-(3-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)propan-2-ol de la etapa 1 de este ejemplo. LCMS (ESI) *m*/*z* 387 $(M+H)^+$.

Etapa 3: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(2-hidroxipropan-2-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (17 mg, 11%) se obtuvo en forma de un sólido usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 70, sustituyendo el 6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 70 por el 2-(3-((2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)propan-2-ol de la etapa 2 de este ejemplo. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,19 - 7,30 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 5,22 (s ancho, 1H), 4,76 (d ancho, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,60 - 1,70 (m, 2H), 1,51 (s, 6H), 1,15 - 1,30 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 438 $(M+H)^+$.

Ejemplo 110

Preparación de 1-(1-((2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)etanona

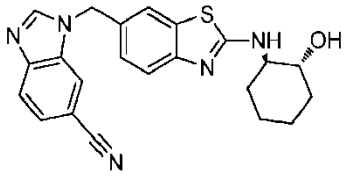


Una suspensión agitada del (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (150 mg, 0,33 mmol) de la etapa 5 del ejemplo 108 y tributil(1-etoxivinil)estaño (177 mg, 0,5

mmol) en DMA (1,5 ml) se purgó con una corriente de argón durante 5 min. A la mezcla se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (57 mg, 0,05 mmol) y se burbujeó argón en la mezcla durante 5 min adicionales. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 110 C durante 3 h. La mezcla se enfrió a t.a.. A la mezcla se añadió HCl ac. 0,5 M (500 µl) seguido de agitación a t.a. durante 12 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se purificó directamente por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y una columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria. El producto se purificó más por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con 5% MeOH en CH_2Cl_2 para dar 1-(1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)etanona (11 mg, 8%) en forma de un polvo blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7.,64 - 7,72 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,73 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,55 - 1,69 (m, 2H), 1,10 - 1,35 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 421 $(M+H)^+$.

Ejemplo 111

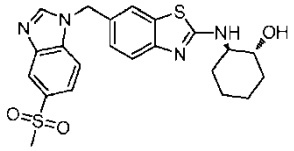
Preparación de 1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo



El 1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-Hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo se sintetizó en forma de un polvo blanco (23 mg, 13%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 108, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol usado en el ejemplo 108 por el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol de la etapa 6 del ejemplo 107. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,23 - 7,35 (m, 2H), 5,53 (s, 2H), 4,76 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,51 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,55 - 1,67 (m, 2H), 1,13 - 1,31 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 404 $(M+H)^+$.

Ejemplo 112

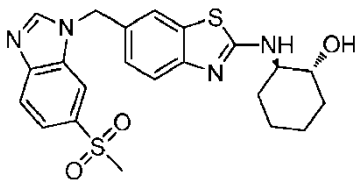
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(metilsulfonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Una suspensión agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (100 mg, 0,22 mmol) (preparado como se describe en el ejemplo 108, etapas 1 a 6), metansulfinato sódico (89 mg, 0,9 mmol) y *N,N*-dimetiletilendiamina (9,6 µl, 0,9 mmol) se desgasificó con una corriente de argón durante 5 min. Se añadió complejo de trifluorometanosulfonato de cobre (I) y benceno (22 mg, 0,04 mmol) y la mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 125ºC durante 7 h. La mezcla se enfrió a t.a., se filtró, y el filtrado se sometió a purificación por HPLC de fase inversa preparativa eluyendo con una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y una columna Varian Diphenyl como la fase estacionaria, para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(metilsulfonil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (30 mg, 30%) en forma de un polvo blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,56 - 1,67 (m, 2H), 1,11 - 1,31 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 457 $(M+H)^+$.

Ejemplo 113

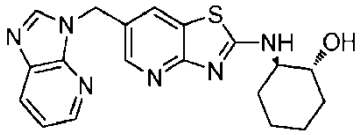
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(metilsulfonil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



El (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(metilsulfonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol se sintetizó en forma de un polvo blanco (22 mg, 26%) usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 112, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol usado en el ejemplo 112 por el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (preparado en el ejemplo 107, etapas 1 a 6). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,76 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,55 - 1,67 (m, 2H), 1,13 - 1,34 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 457 (M+H)$^+$.

Ejemplo 114

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: Una mezcla de 6-amino-5-bromonicotinato de etilo (1,0 g, 4 mmol) y sal potásica del ácido O-etilxántico (785 mg, 4,2 mmol) en DMF (15 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se repartió entre EtOAc (200 ml) y Na_2CO_3 ac. 1 M (150 ml). Se formó un sólido entre las dos capas y se recogió por filtración. Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró a presión reducida hasta que empezó a formarse una suspensión. La mezcla se enfrió a 0ºC y el sólido resultante se recogió por filtración. Los dos lotes de sólido se combinaron para dar la sal potásica del 2-mercaptotiazolo[4,5-*b*]piridina-6-carboxilato de etilo (871 mg, 89%), que no requería purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,29 (q, *J* = 7,0 *H*z, 2H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 241 (M+H)$^+$.

Etapa 2: A una mezcla agitada de la sal potásica del ácido 2-mercaptotiazolo[4,5-*b*]piridina-6-carboxilato de etilo (1,7 g, 6,6 mmol) de la etapa previa en DMF (10 ml) a 0ºC se añadió yodometano (226 µl, 3,6 mmol). Después de agitar la mezcla a 0ºC durante 2 h, se dejó calentar lentamente a t.a. La mezcla se repartió entre EtOAc (100 ml) y Na_2CO_3 ac. 0,5 M (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Mg_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el 2-(metiltio)tiazolo[4,5-*b*]piridina-6-carboxilato de etilo (724 mg, 82%) en forma de un sólido amarillo. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,07 (s, 2H), 4,38 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 255 (M+H)$^+$.

Etapa 3: El (2-(metiltio)tiazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)metanol se sintetizó en forma de un sólido blanco (404 mg, 67%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 del ejemplo 36, sustituyendo el 2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-carboxilato de etilo usado en el ejemplo 36 por el 2-(metiltio)tiazolo[4,5-*b*]piridina-6-carboxilato de etilo de la etapa previa. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,44 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,63 (d, *J*= 5,7 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 213 (M+H)$^+$.

Etapa 4: A una mezcla agitada de (2-(metiltio)tiazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)metanol (404 mg, 2 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (20 ml) a t.a. se añadió $SOCl_2$ (166 µl, 2,4 mmol). Después de 3 h, la mezcla se concentró a presión reducida para dar la 6-(clorometil)-2-(metiltio)tiazolo[4,5-*b*]piridina (497 mg) en forma de un sólido blanco. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 2,83 (s, 3H); LCMS (ESI)*m*/*z* 231 (M+H)$^+$.

Etapa 5: A una mezcla agitada de DMF (5 ml) e hidruro sódico (60% en aceite mineral, 64 mg, 1,6 mmol) a 0ºC en atmósfera de argón, se añadió 4-azabencimidazol (204 mg, 1,1 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante 5 min a 0ºC seguido de adición gota a gota de una disolución de 6-(clorometil)-2-(metiltio)tiazolo[4,5-*b*]piridina (497 mg, 2,2 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla se calentó lentamente a t.a. y después se calentó a 70ºC durante 18 h. La mezcla se enfrió a t.a., después se repartió entre EtOAc (150 ml) y Na_2CO_3 ac. 0,5 M (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (50 ml), después salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100% de CH_2Cl_2 a 5% de MeOH en DCM para dar la 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)tiazolo[4,5-*b*]piridina (126 mg, 35%) en forma de un sólido amarillo. La regioquímica de la alquilación se determinó por experimento de efecto nuclear Overhauser (NOE) bidimensional. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 - 8,74 (m, 2H), 8,46 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,38 (dd, *J* = 1,1, 4,7 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 1,3, 8,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 4,7, 8,1 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 2,80 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 314 (M+H)$^+$.

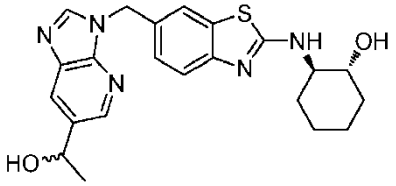
Etapa 6: La 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)tiazolo[4,5-*b*]piridina se sintetizó en forma de una espuma blanca (135 mg) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36 por la 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)tiazolo[4,5-*b*]piridina de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 330 (M+H)$^+$.

Etapa 7: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-Imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino)ciclohexanol se sintetizó en forma de un polvo blanco (80 mg, 53%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 7 del ejemplo

36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36 por la 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)tiazolo[4,5-*b*]piridina de la etapa previa. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,39 (dd, *J* = 1,2, 4,8 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 1,3, 8,1 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,82 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,55 - 1,70 (m, 2H), 1,15 - 1,33 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 381 $(M+H)^+$.

Ejemplo 115

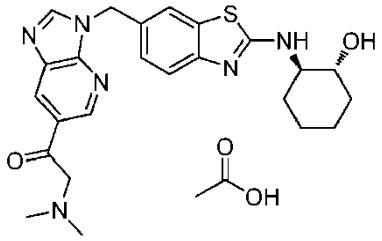
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-((*R*,*S*)-1-hidroxietil)-3*H*-imidazo[4,5-*d*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



A una disolución agitada de 1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)etanona (92 mg, 0,22 mmol) del ejemplo 73, MeOH (5 ml) y DMF (3 ml) a t.a. se añadió borohidruro sódico (17 mg, 0,44 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 15 min. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-((*R*,*S*)-1-hidroxietil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*)]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (38 mg, 41%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,97 - 8,00 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 6,0, 3,0 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,30 (m ancho, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,76 (m ancho, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,55 - 1,65 (m, 2H), 1,40 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,10 - 1,30 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 424 $(M+H)^+$.

Ejemplo 116

Preparación de la sal de acetato de la 2-(dimetilamino)-1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)etanona

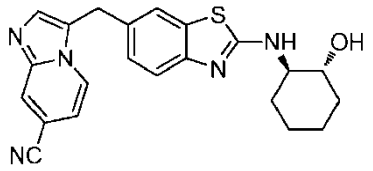


Etapa 1: Una mezcla agitada del (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (693 mg, 1,51 mmol) del ejemplo 29, tributil(1-etoxivinil)estaño (1,10 g, 3,03 mmol) y DMF (10 ml) se purgó con argón. A la mezcla se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (262 mg, 0,23 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 110ºC durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. La mezcla se repartió entre agua y DCM y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua después salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con 100% de DCM a MeOH en DCM al 15% para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(1-etoxivinil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (320 mg, 47%) en forma de un sólido. LCMS (ESI) *m*/*z* 450 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una disolución agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(1-etoxivinil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (90 mg, 0,20 mmol) de la etapa previa en DMF (2 ml) a 0ºC se añadió *N*-bromosuccinimida (36 mg, 0,20 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 min. A la mezcla se añadió dimetilamina (2 M en THF, 0,90 ml, 1,80 mmol) y se continuó agitando a 0ºC durante 5 min. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar la sal de acetato de la 2-(dimetilamino)-1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)etanona (5 mg, 5%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,20 - 7,32 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 4,80 (s ancho, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,51 (m ancho, 1H), 3,30 (m ancho, 1H), 2,25 (s, 6H), 2,04 (m ancho, 1H), 1,82 - 1,86 (m, 4H), 1,59 - 1,65 (m ancho, 2H), 1,10 - 1,60 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 465 $(M+H)^+$.

Ejemplo 117

Preparación de 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carbonitrilo



Etapa 1: Una mezcla de 2-fluoro-4-yodoanilina (2,4 g, 10 mmol) y *O*- etil-carbonoditioato de etilo (3,2 g, 20 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a 95ºC durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., después se diluyó con agua (25 ml) y HCl acuoso 1 N (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se secó para dar el 6-yodobenzo[*d*]tiazol-2-tiol en forma de un sólido amarillo claro (3,3 g, 100%). RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 1,8, 8,7 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H). LCMS (ESI) *m*/*z* 294 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una mezcla agitada de 6-yodobenzo[*d*]tiazol-2-tiol (0,5 g, 1,7 mmol) y carbonato potásico (0,23 g, 1,7 mmol) en THF (10 ml) se añadió yoduro de metilo (0,12 ml, 1,1 mmol). Después de agitar a t.a. durante la noche, la mezcla se concentró a presión reducida para dar un sólido. El sólido se repartió entre disolución acuosa saturada de carbonato sódico y DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el 6-yodo-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol en forma de un sólido blanquecino (0,4 g, 76%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 308 $(M+H)^+$.

Etapa 3: Una mezcla de 6-yodo-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (5,0 g, 16,3 mmol), alcohol alílico (2,2 ml, 32,6 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,36 g, 1,63 mmol), tris(o-tolil)fosfina (1,0 g, 3,3 mmol) y $NaHCO_3$ (2,8 g, 32,6 mmol) en DMF (75 ml) se agitó a 100ºC en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Después la mezcla se enfrió a t.a. y se añadió agua (300 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml× 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc de 10:1 a 5:1 para dar el 3-(2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal en forma de un aceite amarillo oscuro (2,0 g, 52%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,83 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 3,05 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H), 2,85 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 238 $(M+H)^+$.

Etapa 4: Se añadió L-prolina (0,22 g, 1,9 mmol) a una disolución de 3-(2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal (2,3 g, 9,7 mmol) en DCM (40 ml) a 0ºC seguido de la adición de N-clorosuccinimida (1,4 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/EtOAc de 10:1 a 2:1 para dar el 2-cloro-3-(2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal en forma de un aceite amarillo (2,1 g, 79%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,56 (dd, *J* = 1,2, 2,1 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,44-4,39 (m, 1H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,78 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 290 $(M+18+H)^+$.

Etapa 5: Una mezcla de 4-bromopiridin-2-amina (4,9 g, 28,5 mmol), $Zn(CN)_2$ (5,0 g, 42,5 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,3 g, 1,4 mmol) y dppf (1,6 g, 2,8 mmol) en DMF (150 ml) se agitó a 100ºC en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se añadió agua (500 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (300 ml× 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc de 10:1 a 2:1 para dar el 2-aminoisonicotinonitrilo en forma de un sólido amarillo claro (2,7 g, 80%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 4,72 (s ancho, 2H). LCMS (ESI) *m*/*z* 120 $(M+H)^+$.

Etapa 6: Una mezcla de 2-cloro-3-(2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal (0,35 g, 1,3 mmol) y 2-aminoisonicotinonitrilo (0,30 g, 2,6 mmol) en 1-butanol (15 ml) se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a t.a., el sólido formado se recogió y se lavó con agua, y después se secó para dar el 3-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carbonitrilo en forma de un sólido blanco (0,27 g, 62%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 1,8, 7,2 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,77 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 337 $(M+H)^+$.

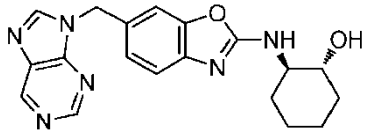
Etapa 7: A una disolución de 3-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carbonitrilo (0,27 g, 0,8 mmol) en DCM (15 ml) se añadió *m*-CPBA (0,17 g, 0,9 mmol) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0ºC, después se añadió disolución acuosa de Na_2SO_3 (15 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el 3-((2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carbonitrilo en forma de un sólido amarillo (0,28 g, 99%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 1,5, 8,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 1,8, 7,2 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,06 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 353 $(M+H)^+$.

Etapa 8: Una mezcla de 3-((2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carbonitrilo (0,20 g, 0,56 mmol), (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol (97 mg, 0,84 mmol) y DIEA (0,18 g, 1,4 mmol) en DMA (10 ml) se agitó durante

2 d a 140ºC. La mezcla se enfrió a t.a. y se añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH de 50:1 a 10:1 para dar un sólido, que se recristalizó en DCM/MeOH 10:1 (10 ml) para dar el 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carbonitrilo en forma de un sólido blanco (75 mg, 33%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,37-3,34 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,30-1,16 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 404 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((9H-purin-9-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il) amino)ciclohexanol



Etapa 1: Una disolución de pirimidina-4,5-diamina (718 mg, 6,53 mmol) y HCOOH (0,36 ml) en trietoximetano (19 ml) se agitó a 90ºC durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH 40:1 para dar 9H-purina en forma de un sólido marrón (784 mg, 100%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,40 (s ancho, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,60 (s, 1H). LCMS (ESI) *m*/*z* 121 $(M+H)^+$.

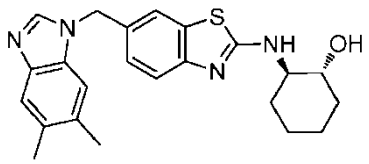
Etapa 2: A una disolución agitada de 9H-purina (784 mg, 6,53 mmol) en DMF (16 ml) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 373 mg, 9,33 mmol) en porciones a 0ºC. Después de agitar durante 30 min, se añadió 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[d]oxazol (1,3 g, 6,22 mmol) a la mezcla. La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml×4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH 40:1 para dar el 6-((9H-purin-9-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]oxazol en forma de un sólido amarillo claro (569 mg, 32,7%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 2,70 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 298 $(M+H)^+$.

Etapa 3: Una mezcla de 6-((9H-purin-9-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]oxazol (400 mg, 1,35 mmol) y *m*-CPBA (289 mg, 1,69 mmol) en DCM (25 ml) se agitó a 0ºC durante 6 h. La mezcla de reacción se lavó con disolución acuosa de $Na_2S_2O_3$ y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 1:5 éter de petróleo/acetato de etilo para dar 6-((9H-purin-9-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]oxazol en forma de un sólido amarillo claro (143 mg, 33,89%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,18 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,18 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 314 $(M+H)^+$.

Etapa 4: Una mezcla de 6-((9H-purin-9-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]oxazol (106 mg, 0,34 mmol), (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol (77 mg, 0,51 mg) y DIEA (132 mg, 1,02 mmol) en DMA (3 ml) se agitó a 135ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 1:6 éter de petróleo/acetato de etilo para dar el producto bruto, que se lavó con éter de petróleo/acetato de etilo 10:1 para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((9H-purin-9-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol en forma de un sólido amarillo claro (68 mg, 48,57%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,16 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H) 5,51 (s, 2H), 4,66 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 3,34 (s ancho, 2H), 1,90 (s ancho, 2H), 1,60 (s ancho, 2H), 1,22 (s ancho, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 365 $(M+H)^+$.

Ejemplo 119

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5,6-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: A una mezcla agitada de DMF anhidra (15 ml) e hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 105 mg, 2,63 mmol) a 0ºC en atmósfera de nitrógeno, se añadió en porciones 5,6-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (215 mg,

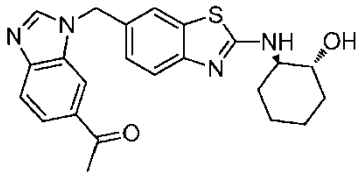
1,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Se añadió gota a gota una disolución de 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (320 mg, 1,4 mmol) de la etapa 4 del ejemplo 36 en DMF anhidra (2 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 1 h. La disolución de la reacción se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron más con agua (20 ml), después salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el 6-((5,6-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (450 mg, 96%) en forma de un sólido amarillo que no se purificó más. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,24-7,26 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 340 $(M + H)^+$.

Etapa 2: A una disolución agitada del 6-((5,6-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (450 mg, 1,32 mmol) de la etapa previa en DCM (20 ml) a 0ºC, se añadió una disolución de ácido *meta*-cloroperbenzoico (270 mg, 1,32 mmol) en DCM (3 ml). Después de agitar durante 2 h a 0ºC, la disolución de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó secuencialmente con disolución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$, disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el 6-((5,6-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (460 mg, 98%) en forma de un sólido incoloro que no se purificó más. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 356 $(M + H)^+$.

Etapa 3: Una mezcla agitada de 6-((5,6-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (150 mg, 0,42 mmol) de la etapa previa, (1*R*,2*R*)- 2-aminociclohexanol (140 mg, 1,2 mmol), DIEA (540 mg, 4,2 mmol) y NMP (2 ml) se calentó a 130ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (10 ml × 2). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM al 3% para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5,6-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (80 mg, 47%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,26 - 7,31 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,71 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,02 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,86 - 1,90 (m, 2H), 1,12 - 1,27 (m, 4H); LCMS (ESI)*m*/*z* 407 $(M + H)^+$.

Ejemplo 120

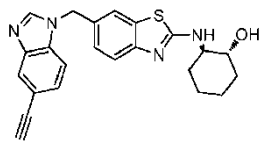
Preparación de 1-(1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)etanona



La 1-(1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)etanona se sintetizó en forma de un polvo blanco (8 mg, 6%) usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 110, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol usado en el ejemplo 110 por el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol de la etapa 6 del ejemplo 107. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,75 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,55 - 1,67 (m, 2H), 1,10 - 1,34 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 421 $(M+H)^+$.

Ejemplo 121

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-etinil-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



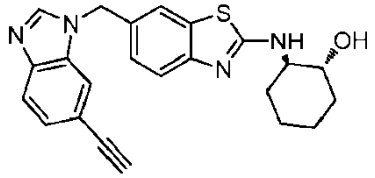
Etapa 1: Una mezcla agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (109 mg, 0,24 mmol) de la etapa 6 del ejemplo 108, (trimetilsilil)acetileno (68 µl, 0,48 mmol), y DIEA (62 µl, 0,36 mmol) en CH_3CN (2 ml), se purgó con una corriente de argón durante 5 min. A la mezcla se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (57 mg, 0,05 mmol) y se burbujeó argón en la mezcla durante 5 min adicionales. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 80ºC durante 5 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se repartió entre EtOAc (100 ml) y disolución acuosa de $NaHCO_3$ 1 M (50 ml). La capa orgánica se lavó con

salmuera (50 ml), se secó sobre Mg_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM al 5% para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-((trimetilsilil)etinil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (61 mg, 54%) en forma de un aceite de color ámbar. LCMS (ESI)*m*/*z* 476 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Una mezcla de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-((trimetilsilil)etinil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (61 mg, 0,13 mmol) y Na_2CO_3 (177 mg, 1,3 mmol) en MeOH (2 ml) se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y a columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-etinil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (8 mg, 17%) en forma de un polvo blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,78 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,56 - 1,69 (m, 2H), 1,11 - 1,31 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 405 $(M+H)^+$.

Ejemplo 122

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-etinil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol

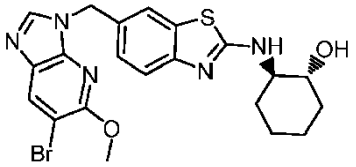


Etapa 1: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-((trimetilsilil)etinil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol se sintetizó en forma de un aceite (46 mg, 41%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 1 del ejemplo 121, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol usado en el ejemplo 121 por el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol de la etapa 6 del ejemplo 107. LCMS (ESI) *m*/*z* 476 $(M+H)^+$.

Etapa 2: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-etinil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol se sintetizó en forma de un polvo (7 mg, 18%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 2 del ejemplo 121, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-((trimetilsilil)etinil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol usado en el ejemplo 121 por el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-((trimetilsilil)etinil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol de la etapa previa. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 - 7,68 (m, 2H), 7,16 - 7,34 (m, 3H), 5,48 (s, 2H), 4,80 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,56 - 1,67 (m, 2H), 1,11 - 1,34 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 405 $(M+H)^+$.

Ejemplo 123

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: A una disolución agitada de 6-metoxi-3-nitropiridin-2-amina (1,56 g, 9,2 mmol) en 15 ml de DMF a t.a. se añadió N-bromosuccinimida (1,81 g, 10,1 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. El análisis por TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con agua y el sólido marrón rojizo se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó en un horno con vacío para dar la 5-bromo-6-metoxi-3-nitropiridin-2-amina (2,1 g, 92%). LCMS (ESI) *m*/*z* 248, 250 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Una mezcla de anhídrido acético (15,9 ml, 168,7 mmol) y ácido fórmico (6,4 ml, 168,7 mmol) se calentó a 60ºC durante 3 h. Después de enfriar a t.a., se añadió 5-bromo-6-metoxi-3-nitropiridin-2-amina (2,1 g, 8,4 mmol) de la etapa 1 de este ejemplo en porciones. La mezcla resultante se calentó a 60ºC durante 1 h, después a 70ºC durante 1h. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. El volumen se condensó a presión reducida y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar la N-(5-bromo-6-metoxi-3-nitropiridin-2-il)formamida en forma de un sólido amarillo claro (2,2 g, 94%). LCMS (ESI) *m*/*z* 276, 278 $(M+H)^+$.

Etapa 3: La N-(5-bromo-6-metoxi-3-nitropiridin-2-il)-N-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)formamida bruta (950 mg) se obtuvo en forma de un sólido amarillo claro usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 4 del

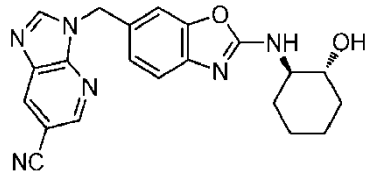
ejemplo 3, sustituyendo la 3H-imidazo[4,5-b]piridina usada en el ejemplo 3 por la N-(5-bromo-6-metoxi-3-nitropiridin-2-il)formamida de la etapa 2 de este ejemplo. LCMS (ESI) *m*/*z* 469,471 $(M+H)^+$.

Etapa 4: A una disolución agitada de la N-(5-bromo-6-metoxi-3-nitropiridin-2-il)-N-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)formamida bruta (950 mg, 2,0 mmol) en EtOH (8 ml) se añadieron AcOH (2 ml) y hierro (169 mg, 3,0 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadió otra porción de hierro (169 mg, 3,0 mmol) y se continuó agitando durante 1 h a 105ºC. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se dejó enfriar a t.a., y después se añadió agua. El 6-((6-bromo-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol bruto se recogió por filtración en forma de un sólido verde parduzco (1,01 g). LCMS (ESI) *m*/*z* 421, 423 $(M+H)^+$.

Etapa 5: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-Bromo-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (115 mg, 23%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo claro usando procedimientos similares a los descritos en la etapa 5 del ejemplo 3 seguido de la etapa 5 del ejemplo 2, sustituyendo el 6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol usado en el ejemplo 3 por el 6-((6-bromo-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol de la etapa 4 de este ejemplo, y sustituyendo el 2-bromo-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol usado en el ejemplo 2 por el producto de esa reacción. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,75 (s ancho, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,50 (s ancho, 2H), 2,04 (s ancho, 1H), 1,80 - 1,88 (m, 1H), 1,60 (s ancho, 2H), 1,22 (d, *J* = 5,8 Hz, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 488, 490 $(M+H)^+$.

Ejemplo 124

Preparación de 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]oxazol-6-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carbonitrilo



Etapa 1: Una disolución de 5-bromo-piridina-2,3-diamina (3,0 g, 15,96 mmol) y HCOOH (1,1 ml) en trietoximetano (48 ml) se agitó a 90ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH 40:1 para dar la 6-bromo- 3H-imidazo[4,5-b]piridina en forma de un sólido marrón claro (2,74 g, 86,7%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,30 (s ancho, 1H). LCMS (ESI) *m*/*z* 198 $(M + H)^+$.

Etapa 2: A una disolución agitada de 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (200 mg, 1,01 mmol) en DMF (16 ml) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 581 mg, 1,44 mmol) en porciones a 0ºC. Después la mezcla se agitó durante 30 min, se añadió 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[d]oxazol (203 mg, 0,96 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml × 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa eluyendo con DCM/MeOH 15:1 para dar el 6-((6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]oxazol (156 mg, 43,2%) en forma de un sólido amarillo claro. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 6,6Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 2,74 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 374 $(M+H)^+$.

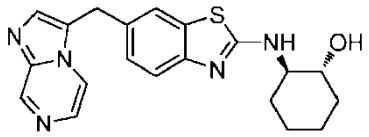
Etapa 3: Una mezcla de 6-((6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]oxazol (522 mg, 1,39 mmol) y *m*-CPBA (282 mg, 1,39 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a 0ºC durante 5 h. La mezcla de reacción se lavó con disolución acuosa de $Na_2S_2O_3$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con de éter de petróleo/acetato de etilo 1:1 a 1:5 para dar el 6-((6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]oxazol en forma de un sólido amarillo claro (400 mg, 73,7%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 2,73 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 390 $(M+H)^+$.

Etapa 4: Una mezcla de 6-((6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]oxazol (330 mg, 0,84 mmol), (1*R*,2*R*)- 2-aminociclohexanol (192 mg, 1,27 mg) y DIEA (327 mg, 2,54 mmol) en DMA (15 ml) se agitó a 135ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 1:6 para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol en forma de un sólido amarillo claro (373 mg, 100%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,68 (s, 3H), 3,37 (s ancho, 2H), 1,92 (s ancho, 2H), 1,62 (s ancho, 2H), 1,23 (s ancho, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 441 $(M+H)^+$.

Etapa 5: Una mezcla de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol (276 mg, 0,62 mmol), $Zn(CN)_2$ (110 mg, 0,94 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (57 mg, 0,062 mmol) y dppf (68,8 mg, 0,124 mmol) en DMF (6 ml) se agitó a 100ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH 15:1 para dar el 3-((2- (((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]oxazol-6-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carbonitrilo en forma de un sólido amarillo claro (62 mg, 25,8%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,41(s, 1H), 7,14 (m, 2H), 5,54 (s, 2H), 4,68 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,34 (s ancho, 2H), 1,91 (s ancho, 2H), 1,62 (s ancho, 2H), 1,22 (ancho, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 389 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-(imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-ilmetil)benzo[*d*]tiazol - 2-il)amino)ciclohexanol



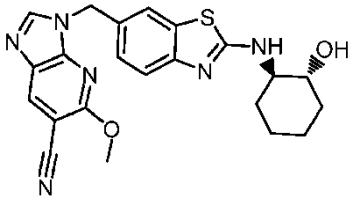
Etapa 1: Una mezcla agitada de 2-cloro-3-(2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal de la etapa 4 del ejemplo 117 (300 mg, 1,1 mmol) y pirazin-2-amina (210 mg, 2,2 mmol) en 1-butanol (10 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a t.a. y se añadió agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH de 50:1 a 20:1 para dar el 6-(imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-ilmetil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol en forma de un sólido amarillo (120 mg, 35%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,50 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 2,78 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 313 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una disolución de 6-(imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-ilmetil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (230 mg, 0,74 mmol) de la etapa previa en DCM (14 ml) se añadió *m*-CPBA (160 mg, 0,93 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0ºC, después se añadió disolución acuosa de $Na_2S_2O_3$ (15 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH de 50:1 a 20:1, para dar el 6-(imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-ilmetil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol en forma de un sólido amarillo (200 mg, 83%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,13 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,85-7,79 (m, 2H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,40 (dd, *J* = 1,5, 8,4 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,07 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 329 $(M+H)^+$.

Etapa 3: Una mezcla de 6-(imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-ilmetil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (350 mg, 1,07 mmol), (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol (324 mg, 2,14 mmol) y DIEA (414 mg, 3,21 mmol) en NMP (14 ml) se agitó durante 2 d a 140ºC. La mezcla se enfrió a t.a. y se añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH de 50:1 a 10:1 para dar 100 mg de sólido. El sólido se recristalizó con DCM/MeOH 10:1 para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-(imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-ilmetil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol en forma de un sólido blanco (70 mg, 17%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 1,8, 4,5 Hz, 1H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 1,5, 7,8 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,39-3,36 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,30-1,16 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 380 $(M+H)^+$.

Ejemplo 126

Preparación de 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carbonitrilo

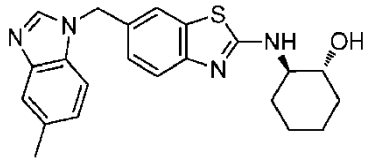


El 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carbonitrilo (55 mg, 69%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo claro usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 43, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol usado en el ejemplo 43 por el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol del ejemplo 123. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, *J* = 6,6 Hz,

2H), 7,99 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,76 (s ancho, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,51 - 3,70 (m, 2H), 1,97 - 2,14 (m, 1H), 1,86 (s ancho, 1H), 1,62 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 1,22 (d, *J* = 5,5 Hz, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 435 $(M+H)^+$.

Ejemplo 127

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: A una mezcla agitada de 4-metil-2-nitroanilina (1 g, 6,5mmol) en TFA (15 ml) de 0 a 5ºC se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (2,78 g, 13,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. A la mezcla de reacción se añadió en porciones 2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-carbaldehído (1,44 g, 6,9 mmol) de la etapa 1 del ejemplo 100. Después de agitar a t.a. durante 4 h, la mezcla se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml × 2) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de petróleo al 3% para dar la 4-metil-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina (0,93 g, 41%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (s ancho, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 8,71 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,83 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 346 $(M + H)^+$.

Etapa 2: Una mezcla de 4-metil-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina (0,93 g, 2,7 mmol) de la etapa previa, MeOH (50 ml) y paladio sobre carbón activado (100 mg) se agitó en atmósfera de hidrógeno a 1 atm de presión a t.a. durante 12 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar la 4-metil-N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina (0,70 g, 85%) en forma de un sólido marrón que no se purificó más. LCMS (ESI) *m*/*z* 316 $(M + H)^+$.

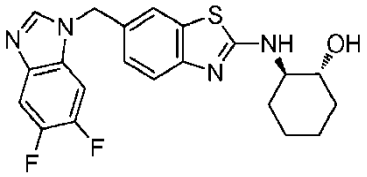
Etapa 3: Una mezcla agitada de 4-metil-N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina bruta (0,7 g, 2,3 mmol), ácido fórmico (0,5 ml) y ortoformiato de trietilo (5 ml) se calentó a 100ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM al 3% para dar el 6-((5-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (0,61 g, 85%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,47 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 326 $(M + H)^+$.

Etapa 4: A una disolución agitada de 6-((5-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (0,61 g, 1,8 mmol) de la etapa previa en DCM (20 ml) a 0ºC se añadió una disolución de ácido *meta*-cloroperbenzoico (0,40 g, 1,57 mmol) en DCM (3 ml). Después de agitar durante 2 h a 0ºC, la disolución se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó secuencialmente con disolución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$, disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el 6-((5-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (0,57 g, 89%) en forma de un sólido amarillo que no se purificó más.

Etapa 5: Una mezcla agitada de 6-((5-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (0,26 g, 0,76 mmol) de la etapa previa, (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol (0,26 g, 2,2 mmol), DIEA (0,98 g, 7,6 mmol) y NMP (2 ml) se calentó a 130ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con EtOAc (30 ml), y se lavó con agua (10 ml × 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM al 3% para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (79 mg, 89%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,42 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,69 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,59 - 1,63 (m, 2H), 1,21 - 1,23 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 393 $(M + H)^+$.

Ejemplo 128

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5,6-difluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: Una mezcla de 4,5-difluoro-2-nitroanilina (1,73 g, 10 mmol), paladio sobre carbón activado (200 mg) y MeOH (50 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm) a t.a. durante 12 h. La mezcla se filtró para separar el catalizador y el filtrado se concentró a presión reducida para dar la 4,5-difluorobenceno-1,2-diamina (1,42 g, 97%) en forma de un sólido marrón, que no se purificó más. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,50 (m, 2H), 2,75 - 3,48 (s ancho, 4H).

Etapa 2: Una mezcla agitada de 4,5-difluorobenceno-1,2-diamina (1,40 g, 9,7 mmol) de la etapa previa, ácido fórmico (2,0 ml), y ortoformiato de trietilo (20 ml) se calentó a 100ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM al 5% para dar el 5,6-difluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol (1,12 g, 75%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (s, 1H), 7,44 (m, 2H); LCMS (ESI) *m*/*z* 155 $(M + H)^+$.

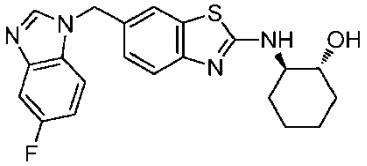
Etapa 3: A una mezcla agitada de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,144 g, 3,0 mmol) en DMF anhidra (10 ml) a 0ºC en atmósfera de nitrógeno se añadió en porciones 6-difluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol (0,475 g, 2,0 mmol) de la etapa previa. La mezcla se agitó a 0ºC durante 5 min. A la mezcla se añadió gota a gota una disolución de 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (0,32 g, 2,0 mmol) de la etapa 4 del ejemplo 36 en DMF anhidra (2 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y agitar durante 1 h. La mezcla se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc (100 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron más con agua (20 ml) y después salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el 6-((5,6-difluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (0,55 g, 76%) en forma de un sólido amarillo, que no se purificó más. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 2,78 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 348 $(M + H)^+$.

Etapa 4: A una disolución agitada de 6-((5,6-difluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (0,55 g, 1,58 mmol) de la etapa previa en DCM (20 ml) a 0ºC se añadió una disolución de ácido *meta*-cloroperbenzoico (0,32 g, 1,58 mmol) en DCM (3 ml). Después de agitar durante 2 h a 0ºC, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó secuencialmente con disolución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$, disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el 6-((5,6-difluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (0,50 g, 88%) en forma de un sólido blanco, que no se purificó más. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 - 8,06 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,01 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,07 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 364 $(M + H)^+$.

Etapa 5: Una mezcla agitada de 6-((5,6-difluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (0,20 g, 0,55 mmol), (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol (0,19 g, 1,6 mmol), DIEA (0,71 g, 5,5 mmol) y NMP (2 ml) se calentó a 130ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (10 ml × 2). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM al 3% para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5,6-difluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (65 mg, 30%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,69 - 7,78 (m, 3H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,74 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,58 - 1,60 (m, 2H), 1,15 - 1,25 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 415 $(M + H)^+$.

Ejemplo 129

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il) amino)ciclohexanol



Etapa 1: La 4-fluoro-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina (0,88 g, 66%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 1 del ejemplo 127, sustituyendo la 4-metil-2-nitroanilina usada en el ejemplo 127 por la 4-fluoro-2-nitroanilina. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (s ancho, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,92 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,75 (dd, *J* = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 350 $(M + H)^+$.

Etapa 2: A una mezcla agitada de 4-fluoro-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina (1,18 g, 3,3 mmol) de la etapa previa, ácido acético (3 ml), MeOH (3 ml) y DCM (20 ml) a -10ºC se añadió en porciones zinc en polvo (1,7

g, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -10ºC durante 0,5 h. La mezcla se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua, disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml × 2) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar la 4-fluoro-*N*^{1}-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina (0,93 g, 87% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo, que no se purificó más. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,42 - 6,56 (m, 3H), 4,35 (s, 2H), 3,60 (s ancho, 2H), 2,79 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 320 (M + H)$^+$.

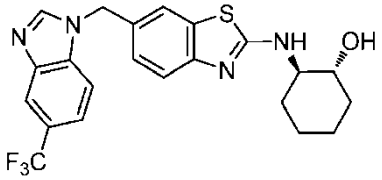
Etapa 3: Una mezcla agitada de 4-fluoro-*N*^{4}-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina (0,93 g, 2,93 mmol) de la etapa previa, ácido fórmico (0,5 ml) y ortoformiato de trietilo (5 ml) se calentó a 100ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM al 3% para dar el 6-((5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (0,64 g, 67%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,47 - 7,51 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,00 (dt, *J* = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,77 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 330 (M + H)$^+$.

Etapa 4: A una disolución agitada de 6-((5-fluoro-1*H*-benzo [*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (0,64 g, 1,9 mmol) de la etapa previa en DCM (20 ml) a 0ºC se añadió una disolución de ácido *meta*-cloroperbenzoico (0,472 g, 2,3 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla se agitó a 0ºC durante 2 h. La disolución se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó secuencialmente con disolución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$, disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el 6-((5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (0,63 g, 94%) en forma de un sólido amarillo, que no se purificó más. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 - 8,05 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,00 (dt, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,07 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 346 (M + H)$^+$.

Etapa 5: Una mezcla agitada de 6-((5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (0,20 g, 0,57 mmol) de la etapa previa, (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol (0,20 g, 1,7 mmol), DIEA (0,73 g, 5,7 mmol) y NMP (2 ml), se calentó a 130ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con EtOAc (30 ml), y se lavó con agua (10 ml × 2). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM al 3% para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (75 mg, 33%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,43 (dd, *J* = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,08 (dt, *J* = 9,6, 3,0 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,69 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,59 - 1,63 (m, 2H), 1,15 - 1,23 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 397 (M + H)$^+$.

Ejemplo 130

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il) metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: La *N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitro-4-(trifluorometil)anilina (0,38 g, 49%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 1 del ejemplo 127, sustituyendo la 4-metil-2-nitroanilina usada en el ejemplo 127 por la 2-nitro-4-(trifluorometil)anilina. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (s ancho, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 400 (M + H)$^+$.

Etapa 2: Una mezcla de *N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitro-4-trifluorometil)anilina (0,38 g, 2,0 mmol) de la etapa previa, MeOH (30 ml) y paladio sobre carbón activado (50 mg) se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm) a t.a. durante 12 h. La mezcla se filtró para separar el catalizador y el filtrado se concentró a presión reducida para dar la *N*^{1}-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (0,32 g, 91%) en forma de un sólido marrón, que no se purificó más. LCMS (ESI) *m*/*z* 370 (M + H)$^+$.

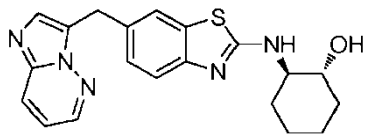
Etapa 3: Una mezcla agitada de *N*^{1}-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (0,32 g, 0,86 mmol) de la etapa previa, ácido fórmico (0,5 ml) y ortoformiato de trietilo (5 ml) se calentó a 100ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM al 3% para dar el 2-(metiltio)-6-((5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol (0,22 g, 69%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,78 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 380 (M + H)$^+$.

Etapa 4: A una disolución agitada de 2-(metiltio)-6-((5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol (0,22 g, 0,58 mmol) de la etapa previa en DCM (20 ml) a 0ºC se añadió una disolución de ácido *meta*-cloroperbenzoico (0,30 g, 1,5 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla se agitó a 0ºC durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó secuencialmente con disolución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$, disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el 2-(metilsulfinil)-6-((5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol (0,22 g, 96%) en forma de un sólido amarillo, que no se purificó más. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 - 8,14 (m, 2H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,7, 1,2 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,57 (s, 2H), 3,06 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 396 $(M + H)^+$.

Etapa 5: Una mezcla agitada de 2-(metilsulfinil)-6-((5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol (0,20 g, 0,50 mmol) de la etapa previa, (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol (0,17 g, 1,5 mmol), DIEA (0,59 g, 4,6 mmol) y NMP (2 ml) se calentó a 130ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con EtOAc (30 ml), y se lavó con agua (10 ml x 2). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM al 3% para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (54 mg, 23%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,71 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,59 - 1,62 (m, 2H), 1,17 - 1,23 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 447 $(M + H)^+$.

Ejemplo 131

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilmetil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



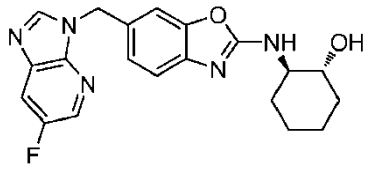
Etapa 1: Una mezcla agitada de 2-cloro-3-(2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal (500 mg, 1,8 mmol) de la etapa 4 del ejemplo 117 y piridazin-3-amina (350 mg, 3,6 mmol) en 1-butanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 15 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se añadió agua (40 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml × 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM del 2 al 5% para dar el 6-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilmetil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (460 mg, 80%) en forma de un sólido marrón claro. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (dd, *J* = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 9,3, 1,5 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,77 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 313 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una disolución agitada de 6-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilmetil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (350 mg, 1,1 mmol) de la etapa previa en DCM (30 ml) a 0ºC se añadió ácido *meta*-cloroperbenzoico (194 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 2 h. A la mezcla se añadió disolución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$ (15 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h más. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM del 2 al 5% para dar el 6-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilmetil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]tiazol (320 mg, 87%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (dd, *J* = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 7,91 - 8,00 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,03 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,05 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 329 $(M+H)^+$.

Etapa 3: Una mezcla agitada de 6-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilmetil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (260 mg, 0,79 mmol) de la etapa previa, hidrocloruro de (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol (360 mg, 2,38 mmol), DIEA (408 mg, 3,16 mmol) y NMP (10 ml), se calentó a 140ºC durante 48 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml × 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM del 2 al 10% para dar un sólido. El sólido se purificó más por recristalización en una mezcla de DCM:MeOH 10:1 para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilmetil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (80 mg, 27%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (dd, *J* = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 9,3, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,12 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,59 - 1,65 (m, 2H), 1,16 - 1,30 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 380 $(M+H)^+$.

Ejemplo 132

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol



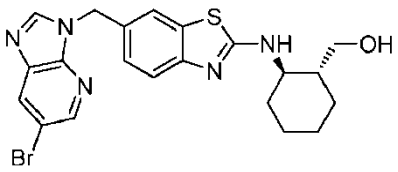
Etapa 1: A una disolución agitada de 6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (502 mg, 3,66 mmol) de la etapa 2 del ejemplo 70 en DMF anhidra (10 ml) a 0ºC se añadió en una porción hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 220 mg, 5,49 mmol), y la mezcla se agitó a 0ºC durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[*d*]oxazol (858 mg, 4,03 mmol) de la etapa 3 del ejemplo 56 en DMF (2 ml). La mezcla se dejó calentar a t.a. y agitar durante otras 3 h. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo del 30 al 50% para dar el 6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]oxazol (698 mg, 61%) en forma de un sólido blanco. La regioquímica de la alquilación se determinó por experimento de efecto nuclear Overhauser (NOE) bidimensional. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,71 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 6. 9 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 2,73 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z*315 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una disolución agitada de 6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]oxazol (595 mg, 1,89 mmol) de la etapa previa en DCM (10 ml) a 0ºC se añadió ácido *meta*-cloroperbenzoico al 70% (425 mg, 2,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó secuencialmente con disolución acuosa de sulfito sódico y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo al 50% para dar el 6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]oxazol (509 mg, 82%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,73 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 7,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,18 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 331 $(M+H)^+$.

Etapa 3: Una mezcla agitada de 6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]oxazol (220 mg, 0,67 mmol) de la etapa previa, (1*R*,2*R*)-2-amino-ciclohexanol (152 mg, 1 mmol), y DIEA (259 mg, 2,01 mmol) en DMA (5 ml) se calentó a 135ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se vertió en agua (30 ml), y se extrajo en acetato de etilo (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó directamente por HPLC de fase inversa preparativa para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol (68 mg, 27%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,67 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,13 - 7,15 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,67 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 3,30 - 3,35 (m, 2H), 1,86 - 1,95 (m, 2H), 1,60 - 1,65 (m, 2H), 1,15 - 1,35 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 382 $(M+H)^+$.

Ejemplo 133

Preparación de ((1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol



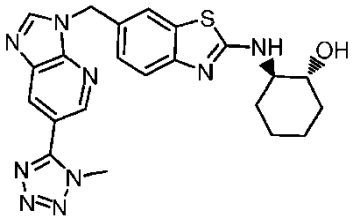
Etapa 1: A una disolución agitada de ácido (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanocarboxílico (500 mg, 3,49 mmol) en THF anhidro (3 ml) a 0ºC se añadió gota a gota una disolución de LAH (disolución 2 M en THF, 7 ml, 13,99 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 85ºC durante 24 h. La mezcla se enfrió a 0ºC y se diluyó con THF (6 ml). A la mezcla de reacción se añadió secuencialmente agua (0,5 ml), disolución acuosa de NaOH 1 M (0,5 ml), y agua (1,5 ml). A la mezcla se añadió $MgSO_4$ y la mezcla se agitó a t.a. durante 10 min. La mezcla después se diluyó con THF (10 ml) y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el ((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil)metanol (326 mg, 70%) en forma de un aceite. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,27 - 3,52 (m, 3H), 2,29 (dt, *J* = 10,1, 4,0Hz, 1H), 1,53 - 1,78 (m, 4H), 0,98 - 1,21 (m, 4H), 0,87 (m, 1H).

Etapa 2: El ((1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol (18 mg, 18%) se obtuvo en forma de un sólido usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 70, sustituyendo el 6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 70 por el 6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol de la etapa 4 del ejemplo 29, y sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol usado en el ejemplo 70 por el ((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil)metanol de la etapa 1 de este ejemplo. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 5,47

(s, 2H), 4,46 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,55 (m ancho, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 1,98 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 1,83 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 1,62 - 1,73 (m, 2H), 1,37 (m, 1H), 1,12 - 1,29 (m, 4H) LCMS (ESI) *m*/*z* 472, 474 $(M+H)^+$.

Ejemplo 134

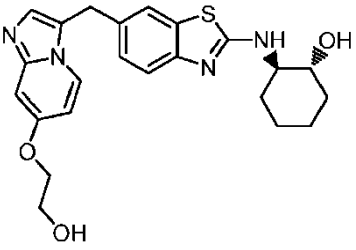
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3H-imidazo]4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



El (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (30 mg, 10%) se obtuvo como un producto minoritario de la reacción descrita en el ejemplo 94. La asignación regioquímica estaba de acuerdo con el experimento de RMN de efecto nuclear Overhauser (NOE). RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 - 8,84 (m, 2H), 8,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,00 (d, *J*= 7,4 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (d, *J*= 19,7 Hz, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 2H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 5,56 (s, 3H), 4,77 (s ancho, 1H), 3,50 (s ancho, 2H), 2,03 *(d, J*= 11,8 Hz, 1H), 1,87 (d, *J*= 11,3 Hz, 1H), 1,52 - 1,69 (m, 2H), 1,08 - 1,34 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 462 $(M+H)^+$.

Ejemplo 135

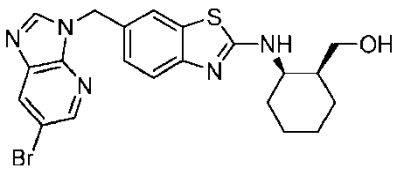
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(2-hidroxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



A una disolución agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (45 mg, 0,099 mmol) del ejemplo 153 en 2 ml de DCM a -10ºC se añadió BBr_3 en DCM (1,0 M, 110 µl, 0,11 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 min antes de enfriarla a -10ºC y se añadió BBr_3 en DCM adicional (1,0 M, 100 µl, 0,10 mmol). Después de agitar a t.a. durante la noche, se añadió BBr_3 en DCM (1,0 M, 100 µl, 0,10 mmol) y se continuó agitando durante 1 d. La mezcla resultante se inactivó con MeOH y la mezcla se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar el (1R,2R)-2-((6-((7-(2-hidroxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (16 mg, 37%). RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,91 (d, *J*= 7,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,26 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 2,5, 7,4 Hz, 1H), 4,79 (s ancho, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,02 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H), 3,72 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H), 3,50 (s ancho, 2H), 2,04 (d, *J*= 12,8 Hz, 1H), 1,87 (d, *J*= 11,3 Hz, 1H), 1,54 - 1,68 (m, 2H), 1,10 - 1,37 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 439 $(M+H)^+$.

Ejemplo 136

Preparación de ((1*S*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol

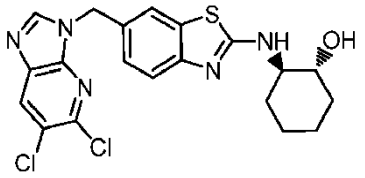


Etapa 1: El ((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil)metanol (460 mg, 64%) se obtuvo en forma de un sólido usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 1 del ejemplo 133, sustituyendo el ácido (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanocarboxílico usado en el ejemplo 133 por el hidrocloruro del ácido (1*S*,2*R*)-2-aminociclohexanocarboxílico. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,40 (m, 1H), 3,28 (dd, *J*= 10,6, 6,2 Hz, 1H), 3,04 (q, *J*= 3,4 Hz, 1H), 1,44 - 1,58 (m, 5H), 1,23 - 1,43 (m, 6H), 1,17 (m, 1H).

Etapa 2: El ((1*S*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol (7 mg, 19%) se obtuvo en forma de un sólido usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 70, sustituyendo el 6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 70 por el 6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol de la etapa 4 del ejemplo 29, y sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol usado en el ejemplo 70 por el ((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil)metanol de la etapa 1 de este ejemplo. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*= 1,0 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,61 (s ancho, 1H), 4,23 (s ancho, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,39 - 1,52 (m, 4H), 1,21 - 1,37 (m, 2H); LCMS (ESI) *m*/*z* 472, 474 $(M+H)^+$.

Ejemplo 137

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5,6-dicloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol

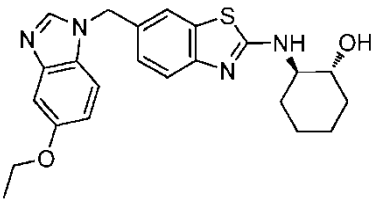


Etapa 1: La 5,6-dicloro-N-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3-nitropiridin-2-amina (105 mg) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 23, sustituyendo la 2-cloro-6-metoxi-3-nitropiridina usada en el ejemplo 23 por la 2,3,6-tricloro-5-nitropiridina. LCMS (ESI) *m*/*z* 401, 403, 405 $(M+H)^+$.

Etapa 2: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((5,6-dicloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (35 mg, 31%) se obtuvo usando procedimientos similares a los descritos en la etapa 6-9 del ejemplo 23, sustituyendo la 6-metoxi-N^2-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)piridina-2,3-diamina usada en la etapa 6 del ejemplo 23 por la 5,6-dicloro-N-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3-nitropiridin-2-amina de la etapa 1 de este ejemplo, y haciendo las sustituciones análogas en las etapas posteriores. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,74 (s ancho, 1H), 3,51 (s ancho, 1H), 2,03 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,86 (s ancho, 1H), 1,52 - 1,69 (m, 2H), 1,06 - 1,34 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 448, 450, 452 $(M+H)^+$.

Ejemplo 138

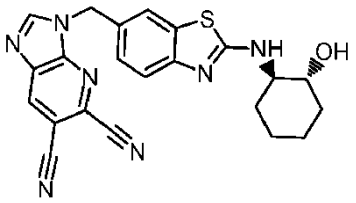
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-etoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Una mezcla de 1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-ol (80 mg, 0,20 mmol) del ejemplo 147, yodoetano (47 mg, 0,30 mmol) y Cs_2CO_3 (196 mg, 0,6 mmol) en NMP (3,5 ml) se agitó a t.a. durante 5 h. La mezcla se añadió a agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-etoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (35 mg, 42%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (s, 1H), 7,96 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,39 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,14 - 7,19 (m, 2H), 6,82 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,72 (d, *J*= 4,8 Hz, 1H), 3,97 - 4,04 (m, 2H), 3,43 - 3,54 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,60 - 1,65 (m ancho, 2H), 1,32 (t, *J* = 13,8 Hz, 3H), 1,15 - 1,24 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 423 $(M+H)^+$.

Ejemplo 139

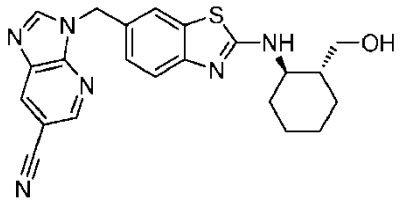
Preparación de 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5,6-dicarbonitrilo



El 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5,6-dicarbonitrilo se obtuvo en forma de un polvo blanco (7 mg, 21%) usando procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 43, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol usado en el ejemplo 43 por el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5,6-dicloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol del ejemplo 137. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,27 - 7,36 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,84 (s ancho, 1H), 3,46 - 3,64 (m, 2H), 2,03 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,87 (d, *J*= 10,8 Hz, 1H), 1,51 - 1,70 (m, 2H), 1,08 - 1,39 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 430 $(M+H)^+$.

Ejemplo 140

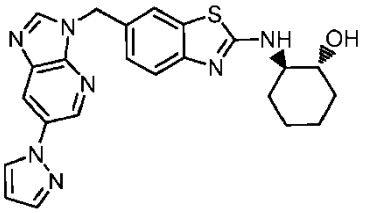
Preparación de 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-(hidroximetil)ciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carbonitrilo



El 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-(hidroximetil)ciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carbonitrilo se obtuvo en forma de un sólido (18 mg, 19%) usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 43, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol usado en el ejemplo 43 por el ((1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol del ejemplo 133. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,82 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 8,72 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 8,01 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,46 (m ancho, 1H), 3,55 (m ancho, 1H), 3,41 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,30 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,83 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 1,62 - 1,73 (m, 2H), 1,37 (m, 1H), 1,17-1,27 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 419 $(M+H)^+$.

Ejemplo 141

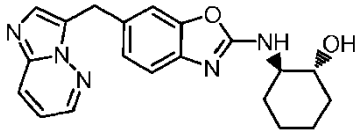
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(1H-pirazol-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



A una disolución agitada de CuI (14 mg, 0,0053 mmol), K_2CO_3 (102 mg, 0,74 mmol), y pirazol (30 mg, 0,44 mmol) en 2 ml de DMF en atmósfera de argón se añadió (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol de la etapa 2 del ejemplo 96 (150 mg, 0,30 mmol) y *trans*-N^1,N^2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (21 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción después se calentó a 110ºC durante la noche. La mezcla se enfrió a t.a., se diluyó con MeOH, y se purificó por HPLC preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% AcOH) y CH_3CN (0,05% AcOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(1H-pirazol-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (85 mg, 64%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,57 (d, *J*= 2,5 Hz, 1H), 8,50 (d, *J*= 2,5 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,20 - 7,27 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,74 (s ancho, 1H), 3,51 (s ancho, 1H), 2,03 (d, *J*= 12,3 Hz, 1H), 1,80 - 1,95 (m, 1H), 1,52 - 1,72 (m, 2H), 1,08 - 1,33 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 446 $(M+H)^+$.

Ejemplo 142

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilmetil)benzo[d]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol



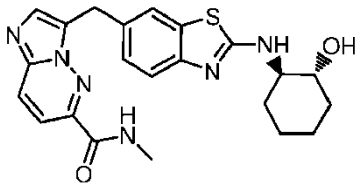
Etapa 1: Una mezcla de 6-yodobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (3,2 g, 12,3 mmol) en 30 ml de tolueno se calentó con reactivo de Lawesson (2,7 g, 6,7 mmol) a 100ºC durante 4 h. Después se separó el disolvente a presión reducida y el residuo se enfrió a t.a. y se disolvió en 20 ml de DMF. A la mezcla se añadió K_2CO_3 (8,4 g, 61,2 mmol) y yodometano (2,27 ml, 36,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante la noche y se calentó a 55ºC durante 1h. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos al 0-25% para dar el 6-yodo-2-(metiltio)benzo[d]oxazol en forma de un sólido blanco (1,5 g, 42%). LCMS (ESI) *m*/*z* 292 $(M+H)^+$.

Etapa 2: El 2-cloro-3-(2-(metiltio)benzo[d]oxazol-6-il)propanal bruto (120 mg) se obtuvo usando procedimientos análogos a los descritos en las etapas 3-4 del ejemplo 117, sustituyendo el 6-yodo-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol usado en la etapa 3 del ejemplo 117 por el 6-yodo-2-(metiltio)benzo[d]oxazol de la etapa 1 de este ejemplo, y haciendo la sustitución análoga en la etapa 4 del ejemplo 117. LCMS (ESI) *m*/*z* 256, 258 $(M+H)^+$.

Etapa 3: El (1*R*,2*R*)-2-((6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilmetil)benzo[d]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol (20 mg) se obtuvo en forma de un sólido marrón claro usando procedimientos análogos a los descritos en las etapas 1-3 del ejemplo 131, sustituyendo el 2-cloro-3-(2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal usado en la etapa 1 del ejemplo 131 por el 2-cloro-3-(2-(metiltio)benzo[d]oxazol-6-il)propanal de la etapa 2 de este ejemplo, y haciendo las sustituciones análogas en las etapas 2 y 3 del ejemplo 131. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, *J*= 3,0 Hz, 1H), 8,09 (d, *J*= 9,4 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*= 7,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (dd, *J*= 4,4, 8,9 Hz, 1H), 7,06 - 7,13 (m, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,74 (s ancho, 1H), 4,33 (s, 2H), 1,96 (d, *J*= 9,4 Hz, 1H), 1,88 *(d, J*= 10,3 Hz, 1H), 1,63 (s ancho, 2H), 1,23 (d, *J*= 6,4 Hz, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 364 $(M+H)^+$.

Ejemplo 143

Preparación de 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-N-metilimidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxamida



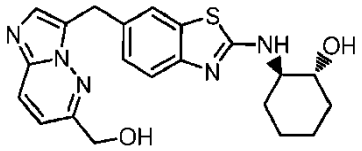
Etapa 1: El 3-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de etilo (272 mg, 54%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 117, sustituyendo el 2-aminoisonicotinonitrilo usado en el ejemplo 117 por el 6-aminopiridazina-3-carboxilato de etilo. LCMS (ESI) *m*/*z*385 $(M+H)^+$.

Etapa 2: El 3-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de etilo (115 mg, 0,3 mmol) se calentó con 2 ml de NH_2Me 2,0 M en THF a 85ºC en un tubo herméticamente cerrado durante 1 h, a 100ºC durante 1 h, después a 110ºC durante la noche. El análisis de LCMS mostró que la reacción se había completado. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se secó en un horno de vacío para dar la N-metil-3-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxamida, que se usó directamente para la siguiente etapa. LCMS (ESI) *m*/*z* 370 $(M+H)^+$.

Etapa 3: La 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-N-metilimidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxamida (55 mg, 42%) se obtuvo en forma de un sólido marrón claro usando procedimientos similares a los descritos en la etapa 5 del ejemplo 3 seguido de la etapa 5 del ejemplo 2, sustituyendo la 6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol usada en el ejemplo 3 por la N-metil-3-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxamida de la etapa 2 de este ejemplo, y haciendo la sustitución análoga en la etapa 5 del ejemplo 2. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (d, *J*= 4,9 Hz, 1H), 8,20 (d, *J*= 9,4 Hz, 2H), 7,88 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,60 - 7,71 (m, 3H), 7,24 - 7,32 (m, 1H), 7,15 - 7,24 (m, 1H), 4,76 (s ancho, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,51 (s ancho, 1H), 2,89 (d, *J*= 4,4 Hz, 3H), 2,04 (d, *J*= 11,8 Hz, 1H), 1,87 (d, *J*= 11,3 Hz, 1H), 1,53 - 1,72 (m, 2H), 1,09 - 1,40 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 437 $(M+H)^+$.

Ejemplo 144

Preparación de (1R,2R)-2-((6-((6-(hidroximetil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol

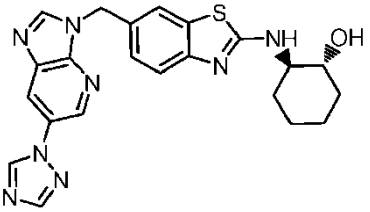


Etapa 1: El (3-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)metanol (48 mg, 34%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 2 del ejemplo 2, sustituyendo el 2-bromobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo usado en el ejemplo 2 por el 3-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de etilo de la etapa 1 del ejemplo 143. LCMS (ESI) *m*/*z* 343 $(M+H)^+$.

Etapa 2: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(hidroximetil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (15 mg, 26%) se obtuvo en forma de un polvo amarillo usando procedimientos similares a los descritos en la etapa 5 del ejemplo 3 seguido de la etapa 5 del ejemplo 2, sustituyendo el 6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol usado en el ejemplo 3 por el (3-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)metanol de la etapa 1 de este ejemplo, y haciendo la sustitución análoga en la etapa 5 del ejemplo 2. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, *J*= 9,4 Hz, 1H), 7,91 (d, *J*= 7,4 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,79 (s ancho, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,50 (s ancho, 2H), 2,04 (d, *J*= 11,8 Hz, 1H), 1,87 (d, *J*= 10,8 Hz, 1H), 1,52 - 1,70 (m, 2H), 1,06 - 1,36 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 410 $(M+H)^+$.

Ejemplo 145

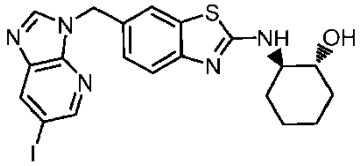
Preparación de (1R,2R)-2-((6-((6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



El (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (48 mg, 45%) se obtuvo en forma de un polvo amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 141, sustituyendo el pirazol usado en el ejemplo 141por el 1,2,4-triazol. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,30 (s, 1H), 8,89 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,56 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,28 - 7,34 (m, 1H), 7,17 - 7,26 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,76 (s ancho, 1H), 3,47 - 3,60 (m, 2H), 2,03 (d, *J*= 11,8 Hz, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,52 - 1,70 (m, 2H), 1,10 - 1,34 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 447 $(M+H)^+$.

Ejemplo 146

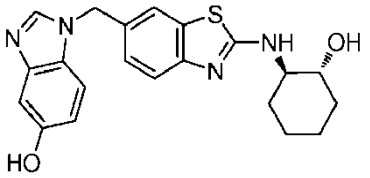
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-(6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



El (1R,2R)-2-((6-((6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol se obtuvo en forma de un sólido blanquecino usando procedimientos análogos a los descritos en las etapas 4-5 del ejemplo 3 seguido de la etapa 5 del ejemplo 2, sustituyendo la 3H-imidazo[4,5-b]piridina usada en la etapa 4 del ejemplo 3 por la 6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina de la etapa 1 del ejemplo 96, y haciendo las sustituciones análogas en la etapa 5 del ejemplo 3 y etapa 5 del ejemplo 2. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,23 - 7,32 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,84 (s ancho, 1H), 3,50 (s ancho, 2H), 2,03 (d, *J*= 11,8 Hz, 1H), 1,86 (d, *J*= 10,8 Hz, 1H), 1,53 - 1,67 (m, 2H), 1,09 - 1,36 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 506 $(M+H)^+$.

Ejemplo 147

Preparación de 1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-ol



Etapa 1: A una mezcla agitada de 4-(benciloxi)-2-nitroanilina (2,0 g, 8,2 mmol) en TFA (14 ml) a -15ºC se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,84 g, 12 mmol). Después se añadió gota a gota una disolución de 2-(metiltio)benzo[*d*]tial-6-carbaldehído (1,9 g, 9,0 mmol) de la etapa 1 del ejemplo 100 en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a 0ºC y se agitó durante 2 h. La mezcla se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se separó y se lavó secuencialmente con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en éter de petróleo al 10% a 100% de EtOAc para dar la 4-(benciloxi)-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina (2,3 g, 64%) en forma de un sólido marrón-rojo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (s, 1H), 7,84 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,72-7,77 (m, 2H), 7,33 - 7,43 (m, 6H), 7,14 (m, 1H), 6,76 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,64 (d, *J*= 5,7 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 438 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una mezcla de 4-(benciloxi)-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina (2,8 g, 6,42 mmol) de la etapa previa, HOAc (7,5 ml), MeOH (7,5 ml) y DCM (50 ml) a 0ºC se añadió en porciones zinc en polvo (4,25 g, 65,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 5ºC durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con DCM y se lavó secuencialmente con agua y disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar la 4-(benciloxi)-N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina (2,49 g, 95%) en forma de un sólido naranja claro que no se purificó más. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,26 - 7,44 (m, 7H), 6,59 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,38 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,54 (s ancho, 2H), 2,80 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 408 $(M+H)^+$.

Etapa 3: Una mezcla de 4-(benciloxi)-N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina (2,49 g, 6,1 mmol) de la etapa previa, ortoformiato de trietilo (60 ml), y ácido fórmico (1,22 g) se agitó a 90ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en éter de petróleo al 50% a 100% de EtOAc para dar el 6-((5-(benciloxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (1,6 g, 62%) en forma de un sólido amarillo claro. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (s, 1H), 7,82 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,30 - 7,40 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 7,13 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 2,77 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 418 $(M+H)^+$.

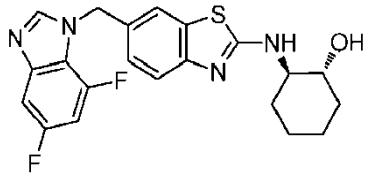
Etapa 4: Una mezcla de 6-((5-(benciloxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (1,6 g, 3,8 mmol) de la etapa previa y ácido *meta*-cloroperbenzoico (0,82 g, 4,75 mmol) en DCM (38 ml) se agitó a 0ºC durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó secuencialmente con disolución acuosa de $Na_2S_2O_3$, disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el 6-((5-(benciloxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (1,58 g, 96%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,44 - 7,47 (m, 2H), 7,31 - 7,40 (m, 5H), 7,12 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,97 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,08 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 434 $(M+H)^+$.

Etapa 5: Una mezcla agitada de 6-((5-(benciloxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (1,48 g, 3,4 mmol) de la etapa previa, hidrocloruro de (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol (1,29 g, 8,5 mmol), y DIEA (2,19 g, 17 mmol) en DMA (44 ml) se calentó a 138ºC durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM del 2 al 6% para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(benciloxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (0,98 g, 59%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (s, 1H), 7,43 - 7,46 (m, 3H), 7,29 -7,39 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 7,13 - 7,16 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 5,75 (s ancho, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,46 - 3,56 (m, 2H), 2,07 - 2,18 (m, 2H), 1,71 - 1,77 (m, 2H), 1,26 -1,40 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 485 $(M+H)^+$.

Etapa 6: A una mezcla agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(benciloxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (3,4 g, 7,02 mmol) en DCM (40 ml) a -30ºC se añadió tribromuro de boro (3,4 ml, 35,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -30ºC durante 2 h. A la mezcla se añadió agua y el pH se ajustó a 8 con disolución acuosa de NH_4OH. El precipitado se recogió por filtración para dar un sólido amarillo claro (2,45 g). Una parte de este sólido (150 mg) se purificó directamente por HPLC de fase inversa preparativa para dar el 1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1H-benzo[*d*]imidazol-5-ol en forma de un sólido blanco (54 mg). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,93 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,71 (d, *J*= 5,4 Hz, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,60 - 1,63 (m, 2H), 1,15 - 1,29 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 395 $(M+H)^+$.

Ejemplo 148

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5,7-difluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: La 2,4-difluoro-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-6-nitroanilina (0,8 g, 73%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 1 del ejemplo 127, sustituyendo la 4-metil-2-nitroanilina usada en el ejemplo 127 por la 2,4-difluoro-6-nitroanilina. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,70 - 7,74 (m, 2H), 7,36 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,05 (m, 1H), 4,78 (d, *J*= 3,6 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 368 $(M + H)^+$.

Etapa 2: La 4,6-difluoro-N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina (0,29 g, 91%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 2 del ejemplo 130, sustituyendo la *N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitro-4-trifluorometil)anilina usada en el ejemplo 130 por la 2,4-difluoro-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-6-nitroanilina de la etapa 1 de este ejemplo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 6,18 - 6,24 (m, 2H), 4,20 (s ancho, 2H), 4,13 (s, 2H), 2,79 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 338 $(M + H)^+$.

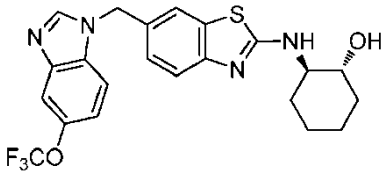
Etapa 3: El 6-((5,7-difluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (0,18 g, 59%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 del ejemplo 130, sustituyendo la N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina usada en el ejemplo 130 por la 4,6-difluoro-N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina de la etapa 2 de este ejemplo. LCMS (ESI) *m*/*z* 348 $(M+H)^+$.

Etapa 4: El 6-((5,7-difluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (0,17 g, 90%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 4 del ejemplo 130, sustituyendo el 2-(metiltio)-6-((5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 130 por el 6-((5,7-difluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol de la etapa 3 de este ejemplo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 - 8,05 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 6,80 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,06 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 364 $(M+H)^+$.

Etapa 5: El ((1*R*,2*R*)-2-((6-((5,7-difluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il) metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (65 mg, 34,5%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 130, sustituyendo el 2-(metilsulfinil)-6-((5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 130 por el 6-((5,7-difluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol de la etapa 4 de este ejemplo. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 9,3, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,06 - 7,15 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,71 *(d, J* = 5,1 Hz, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,59 - 1,63 (m, 2H), 1,14 - 1,29 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 415 $(M+H)^+$.

Ejemplo 149

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(trifluorometoxi)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: La *N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitro-4-(trifluorometoxi)anilina (0,85 g, 51%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 1 del ejemplo 127, sustituyendo la 4-metil-2-nitroanilina usada en el ejemplo 127 por la 2-nitro-4-(trifluorometoxi)anilina. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (s ancho, 1H), 8,28 (d, *J*= 0,6 Hz, 1H), 7,94 (d, *J*= 3,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,38 (dd, *J*= 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,83 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 4,66 (d, *J*= 5,7 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 416 $(M + H)^+$.

Etapa 2: La N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benceno-1,2-diamina (0,69 g, 88%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 2 del ejemplo 130, sustituyendo la *N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitro-4-trifluorometil)anilina usada en el ejemplo 130 por la *N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitro-4-(trifluorometoxi)anilina de la etapa 1 de este ejemplo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,41 (dd, *J*= 8,4, 1,5 Hz, 1H), 6,54 - 6,65 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 3,48 (s ancho, 2H), 2,77 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 386 $(M + H)^+$.

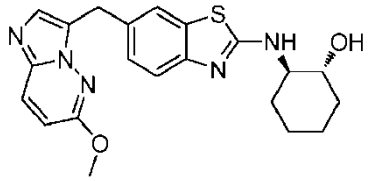
Etapa 3: El 2-(metiltio)-6-((5-(trifluorometoxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol (0,55 g, 79%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 del ejemplo 130, sustituyendo la N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina usada en el ejemplo 130 por la N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benceno-1,2-diamina de la etapa 2 de este ejemplo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (s, 1H), 7,83 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,78 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 396 $(M + H)^+$.

Etapa 4: El 2-(metilsulfinil)-6-((5-(trifluorometoxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol (0,55 g, 96%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 4 del ejemplo 130, sustituyendo el 2-(metiltio)-6-((5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 130 por el 2-(metiltio)-6-((5-(trifluorometoxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il) metil)benzo[*d*]tiazol de la etapa 3 de este ejemplo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (s, 1H), 7,04 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,06 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 412 $(M + H)^+$.

Etapa 5: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(trifluorometoxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (65 mg, 35%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 130, sustituyendo el 2-(metilsulfinil)-6-((5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 130 por el 2-(metilsulfinil)-6-((5-(trifluorometoxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol de la etapa 4 de este ejemplo. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,93 (d, *J*= 6,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,75 (m, 3H), 7,30 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,69 (d, *J*= 5,1 Hz, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,57 - 1,60 (m, 2H), 1,20 - 1,23 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 463 $(M + H)^+$.

Ejemplo 150

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-metoxiimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)metil) benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



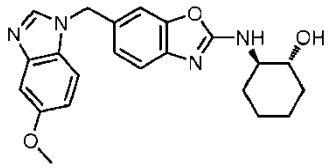
Etapa 1: Una mezcla agitada de 2-cloro-3-(2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal de la etapa 4 del ejemplo 117 (600 mg, 2,2 mmol) y 6-metoxipiridazin-3-amina (550 mg, 4,4 mmol) en 1-butanol (20 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a t.a. y se añadió agua (40 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml× 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH de 50:1 a 20:1 para dar el 6-((6-metoxiimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol en forma de un sólido marrón claro (500 mg, 66%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79-7,73 (m, 2H), 7,67 (d, *J*= 1,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38 (dd, *J*= 1,5, 8,4 Hz, 1H), 6,64 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,78 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 343 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una disolución de 6-((6-metoxiimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (500 mg, 1,46 mmol) en DCM (30 ml) se añadió *m*-CPBA (314 mg, 1,82 mmol) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0ºC, después se añadió disolución acuosa de Na_2SO_3 (15 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH de 50:1 a 20:1 para dar el 6-((6-metoxiimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol en forma de un sólido amarillo (500 mg, 95%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99-7,93 (m, 2H), 7,76 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J*= 1,5, 8,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,65 (d, *J*= 9,3 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,06 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 359 $(M+H)^+$.

Etapa 3: Una mezcla de 6-((6-metoxiimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]tiazol (320 mg, 0,89 mmol), (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol (308 mg, 2,68 mmol) y DIEA (231 mg, 1,79 mmol) en NMP (11 ml) se agitó durante 1 d a 140ºC. La mezcla se enfrió a t.a. y se añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH de 50:1 a 10:1, después se purificó más por HPLC preparativa para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-metoxiimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol en forma de un sólido marrón (120 mg, 33%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 7,83 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,26 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 6,82 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 4,72 (d, *J*= 5,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,39-3,36 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,28-1,14 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 410 $(M+H)^+$.

Ejemplo 151

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: A una disolución de 4-metoxi-2-nitroanilina (500 mg, 2,99 mmol) y TFA (3,07 ml) en DCM (15 ml) a 5ºC se añadió $NaBH(OAc)_3$ (1,9 g, 8,97 mmol). A la mezcla resultante a 0ºC se añadió una disolución de 2-(metiltio)benzo[d]oxazol-6-carbaldehído (630 mg, 3,29 mmol) en DCM (10 ml), y la mezcla se agitó a 0ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó secuencialmente con H_2O, disolución acuosa de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para dar la 4-metoxi-N-((2-(metiltio)benzo[d]oxazol-6-il)metil)-2-nitroanilina en forma de un sólido marrón claro (1,08 g, cuantitativo). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (t, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (d, *J*= 9,3 Hz, 1H), 7,18 (d, *J*= 6,0 Hz, 1H), 6,93 (d, *J*= 9,3 Hz, 1H), 4,71 (d, *J*= 5,7 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,75 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 346 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una disolución agitada de 4-metoxi-N-((2-(metiltio)benzo[d]oxazol-6-il)metil)-2-nitroanilina (1,07 g, 3,11 mmol), HOAc (3,7 ml) y MeOH (3,7 ml) en DCM (40 ml) a 0ºC se añadió zinc en polvo (2,02 g, 31,1 mmol) en porciones. Después de agitar durante 2 h, la mezcla se filtró. El filtrado se lavó con disolución acuosa de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para dar la 4-metoxi-N^1-((2-(metiltio)benzo[d]oxazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina (775 mg, 79,1%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 (s, 1H), 7,55 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 6,26 (d, *J*= 8,1Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,97 (d, *J*= 9,0 Hz, 2H), 4,74 (t, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,31 (d, *J*= 5,7 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,74 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 316 $(M+H)^+$.

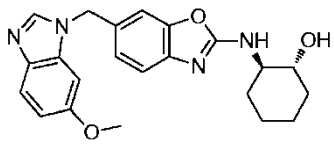
Etapa 3: Una disolución de 4-metoxi-N^1-((2-(metiltio)benzo[d]oxazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina (755 mg, 2,40 mmol) en trietoximetano (8 ml) y HCOOH (0,2 ml) se agitó a 90ºC durante 40 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 1:2 para dar el 6-((5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]oxazol en forma de un sólido marrón claro (683 mg, 87,6%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J*= 6,6 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,82 (d, *J*= 6,6 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,73 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 326 $(M+H)^+$.

Etapa 4: Una disolución de 6-((5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]oxazol (683 mg, 2,1 mmol) y *m*-CPBA (471 mg, 2,7 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a 0ºC durante 3,5 h. La mezcla de reacción se lavó con disolución acuosa de $Na_2S_2O_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 1:1 para dar el 6-((5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]oxazol (455 mg, 63,6%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,4 4 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,18 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 342 $(M+H)^+$.

Etapa 5: Una mezcla de 6-((5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]oxazol (450 mg, 1,32 mmol), (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol (228 mg, 1,98 mmol) y DIEA (341 mg, 2,64 mmol) en DMA (10 ml) se agitó a 120ºC durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se vertió en agua (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml× 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol en forma de un sólido blanco (155 mg, 29,9%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 1H), 7,80 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,16-7,08 (m, 3H), 6,82 (dd, *J*= 2,4, 8,7 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,68 (d, *J*= 4,5 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,35 (s ancho, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,62 (s ancho, 2H), 1,22 (s ancho, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 393 $(M+H)^+$.

Ejemplo 152

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil) benzo[d]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: A una disolución de 5-metoxi-2-nitroanilina (500 mg, 2,99 mmol) y TFA (3,07 ml) en DCM (15 ml) a 5ºC se añadió $NaBH(OAc)_3$ (1,9 g, 8,97 mmol). A la mezcla resultante a 0ºC se añadió gota a gota una disolución de 2-(metiltio)benzo[d]oxazol-6-carbaldehído (630 mg, 3,29 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó a 0ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con H_2O, disolución acuosa de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para dar la 5-metoxi-N-((2-(metiltio)benzo[d]oxazol-6-il)metil)-2-nitro anilina en forma de un sólido marrón claro (1,06 g, 100%). RMN ^1H (300

MHz, DMSO-d_6) δ 8,90 (t, 1H), 8,04 (d, *J*= 8,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,60 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 6,28-6,32 (m, 2H), 4,73 (d, *J*= 6 Hz, 2H), 3,72 (s,3H), 2,74 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z*345 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una disolución agitada de 5-metoxi-N-((2-(metiltio)benzo[d]oxazol-6-il)metil)-2-nitroanilina (1,05 g, 3,05 mmol), HOAc (3,6 ml) y metanol (3,6 ml) en DCM (40 ml) a 0ºC se añadió zinc en polvo (1,98 g, 30,5 mmol) en porciones. Después de agitar durante 2 h, la mezcla se filtró. El filtrado se lavó con disolución acuosa de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para dar la 5-metoxi-N^1-((2-(metiltio)benzo[d]oxazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina en forma de un sólido amarillo claro (920 mg, 95,7%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55-7,60 (m, 2H), 7,35 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 6,47 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 5,93-5,99 (m, 2H), 5,32 (t, 1H), 4,38 (d, *J*= 5,7 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,74 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 316 $(M+H)^+$.

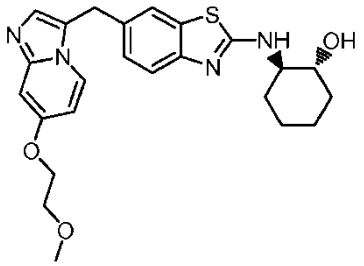
Etapa 3: Una mezcla de 5-metoxi-N^1-((2-(metiltio)benzo[d]oxazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina (920 mg, 2,92 mmol), trietoximetano (8,8 ml) y HCOOH (0,2 ml) se agitó a 90ºC durante 40 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 1:2 para dar el 6-((6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]oxazol en forma de un sólido marrón claro (799 mg, 84,1%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*= 6,6 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,80 (d, *J*= 6,6 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,73 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 326 $(M+H)^+$.

Etapa 4: Una disolución de 6-((6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]oxazol (799 mg, 2,46 mmol) y *m*-CPBA (551 mg, 3,20 mmol) en DCM (18 ml) se agitó a 0ºC durante 3,5 h. La mezcla de reacción se lavó con disolución acuosa de $Na_2S_2O_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 1:1 para dar el 6-((6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]oxazol en forma de un sólido amarillo claro (697 mg, 74,9%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (s, 1H), 7,87-7,92 (m, 2H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,82 (d, *J*= 5,4 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,18 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 342 $(M+H)^+$.

Etapa 5: Una mezcla de 6-((6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]oxazol (595 mg, 1,74 mmol), (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol (301 mg, 2,6 mmol) y DIEA (449 mg, 3,48 mmol) en DMA (12 ml) se agitó a 120ºC durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol en forma de un sólido blanco (198 mg, 29,0%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (s, 1H), 7,80 (d, *J*= 6,9 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*= 8,7 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,14 (s, 3H), 6,80 (dd, *J*= 2,4, 9,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,68 (d, *J*= 3,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,33 (s ancho, 2H), 1,89 (s ancho, 2H), 1,62 (s ancho, 2H), 1,22 (s ancho, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 393 $(M+H)^+$.

Ejemplo 153

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: El (1*R*,2*R*)-2-((6-yodobenzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (1,9 g, 81%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando procedimientos similares a los descritos en la etapa 5 del ejemplo 3 seguido de la etapa 5 del ejemplo 2, sustituyendo el 6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol usado en el ejemplo 3 por el 6-yodo-2-(metiltio)benzo[d]tiazol (Ref: US2009/163464 A1, 2009), y después haciendo la sustitución análoga en la etapa 5 del ejemplo 2. LCMS (ESI) *m*/*z* 375 $(M+H)^+$.

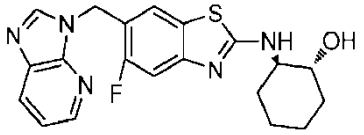
Etapa 2: El 2-cloro-3-(2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)propanal bruto (180 mg) se obtuvo en forma de un aceite amarillo usando procedimientos análogos a los descritos en las etapas 3-4 del ejemplo 117, sustituyendo el 6-yodo-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol usado en la etapa 3 del ejemplo 117 por el (1*R*,2*R*)-2-((6-yodobenzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol de la etapa 1 de este ejemplo, y haciendo la sustitución análoga en la etapa 4 del ejemplo 117. LCMS (ESI) *m*/*z* 339, 341 $(M+H)^+$. En la misma reacción, también estaba presente el 2-cloro-3-(4-cloro-2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)propanal como producto minoritario.

Etapa 3: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (28 mg, 18%) se obtuvo en forma de un polvo amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 117, sustituyendo el 2-aminoisonicotinonitrilo por la 4-(2-metoxietoxi)piridin-2-amina (Ref: WO2008/121687

A2, 2008), y el 2-cloro-3-(2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal usado en el ejemplo 117 por el 2-cloro-3-(2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)propanal de la etapa 2 de este ejemplo. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (d, *J*= 7,4 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*= 7,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J*= 2,5, 7,4 Hz, 1H), 4,77 (d, *J*= 5,9 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,07 - 4,16 (m, 2H), 3,60 - 3,72 (m, 2H), 3,50 (s ancho, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,04 (d, *J*= 12,3 Hz, 1H), 1,87 (d, *J*= 11,8 Hz, 1H), 1,53 - 1,71 (m, 2H), 1,06 - 1,36 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 453 (M+H)$^+$.

Ejemplo 154

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-5-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: Una mezcla de 4-amino-2,5-difluorobenzonitrilo (1,0 g, 6,5 mmol) y sal potásica del ácido O-etilxántico (1,2 g, 7,8 mmol) en DMF (15 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se repartió entre EtOAc (200 ml) y disolución acuosa de Na_2CO_3 1 M (100 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (2 × 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Mg_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM al 2% para dar la sal potásica del 6-ciano-5-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-tiolato (1,94 g) en forma de un sólido naranja. LCMS (ESI) *m*/*z* 211 (M+H)$^+$.

Etapa 2: El 5-fluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo se sintetizó en forma de un sólido naranja (1,2 g, 86%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 2 del ejemplo 114, sustituyendo la sal potásica del 2-mercaptotiazolo[4,5-*b*]piridina-6-carboxilato de etilo usado en el ejemplo 114 por la sal potásica del 6-ciano-5-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-tiolato de la etapa previa. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (d, *J*= 6,4 Hz, 1H), 8,01 (d, *J*= 10,5 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 225 (M+H)$^+$.

Etapa 3: A una mezcla agitada de 5-fluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo en THF anhidro (20 ml) a -20ºC en atmósfera de argón se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (disolución 2 M en THF, 11,7 ml, 5,9 mmol). Después de 1 h, se añadieron lentamente agua (500 µl) y disolución acuosa de NaOH 1 M (500 µl) a la mezcla de reacción . Después de 5 minutos, se añadió agua (2 ml) adicional y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 minutos. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con 5% MeOH en CH_2Cl_2 para dar la (5-fluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metanamina (128 mg, 29%) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, *J*= 7,1 Hz, 1H), 7,64 (d, *J*= 11,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,80-2,06 (m, 2H); LCMS (ESI) *m*/*z* 229 (M+H)$^+$.

Etapa 4: A una mezcla agitada de (5-fluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metanamina (128 mg, 0,6 mmol) y DIEA (195 µl, 1,2 mmol) a 0ºC en atmósfera de argón se añadió 2-cloro-3-nitropiridina (98 mg, 0,7 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a t.a. durante 18 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100% de hexanos a 50% de EtOAc en hexanos para dar la *N*-((5-fluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3-nitropiridin-2-amina (165 mg, 84%) en forma de un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m*/*z* 351 (M+H)$^+$.

Etapa 5: La N^2-((5-Fluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)piridina-2,3-diamina se sintetizó en forma de un sólido amarillo (200 mg) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 2 del ejemplo 41, sustituyendo la 4-bromo-5-metoxi-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina usada en el ejemplo 41 por la *N*-((5-fluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3-nitropiridin-2-amina de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 321 (M+H)$^+$.

Etapa 6: El 6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-5-fluoro-2-(metiltio)benzo[d]tiazol se sintetizó en forma de un sólido marrón claro (180 mg) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 del ejemplo 41, sustituyendo la 4-bromo-5-metoxi-N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina usada en el ejemplo 41 por la N^2-((5-fluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)piridina-2,3-diamina de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 331 (M+H)$^+$.

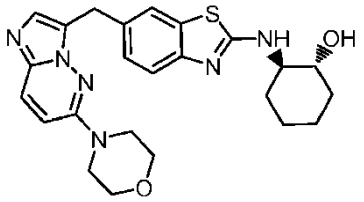
Etapa 7: El 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-5-fluoro-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol se sintetizó en forma de una espuma blanca (314 mg) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36 por el 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-5-fluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 347 (M+H)$^+$.

Etapa 8: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-5-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol se sintetizó en forma de un polvo blanco (42 mg, 19%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 7 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36 por el 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-5-fluoro-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol de la etapa previa. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (s, 1H), 8,36 (dd, *J*= 1,2, 4,7 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 1,1, 8,0 Hz, 1H),

7,60 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,56 - 1,65 (m, 2H), 1,12 - 1,31 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 398 $(M+H)^+$.

Ejemplo 155

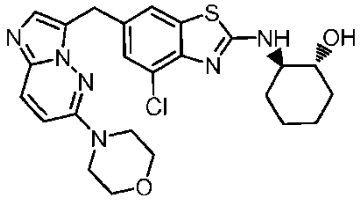
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-morfolinoimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



El (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (55 mg, 13%) se obtuvo en forma de un polvo amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 117, sustituyendo el 2-aminoisonicotinonitrilo y 2-cloro-3-(2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal usado en el ejemplo 117 por la 6-morfolinopiridazin-3-amina (Ref: US4104385 A1, 1978) y el 2-cloro-3-(2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal de la etapa 2 del ejemplo 153, respectivamente. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,78 (s ancho, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,72 (d, *J* = 4,7 Hz, 4H), 3,50 (s ancho, 2H), 3,42 - 3,49 (m, 4H), 2,04 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,87 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 1,53 - 1,71 (m, 2H), 1,10 - 1,37 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 465 $(M+H)^+$.

Ejemplo 156

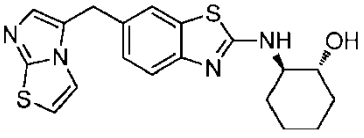
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((4-cloro-6-((6-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



El (1*R*,2*R*)-2-((4-cloro-6-((6-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (25 mg, 6%) se obtuvo en forma de un polvo amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 117, sustituyendo el 2-aminoisonicotinonitrilo y 2-cloro-3-(2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal usado en el ejemplo 117 por la 6-morfolinopiridazin-3-amina (Ref: US4104385 A1, 1978) y el 2-cloro-3-(4-cloro-2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)propanal (producto minoritario de la etapa 2 del ejemplo 153), respectivamente. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,83 (s ancho, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,66 - 3,80 (m, 4H), 3,44 (d, *J* = 4,7 Hz, 4H), 2,02 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 1,88 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 1,63 (s ancho, 2H), 1,10 - 1,37 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 499, 501 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-(imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-ilmetil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



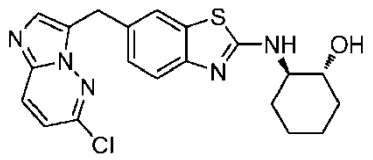
Etapa 1: Una mezcla agitada de 2-cloro-3-(2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal de la etapa 4 del ejemplo 117 (500 mg, 1,84 mmol) y tiazol-2-amina (370 mg, 3,68 mmol) en 1-butanol (22 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a t.a. y se añadió agua (120 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (60 ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH de 50:1 a 20:1 para dar el 6-(imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-ilmetil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol en forma de un sólido amarillo (350 mg, 60%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 0,9 Hz, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,78 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 318 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una disolución de 6-(imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-ilmetil)-2-(metiltio)benzo[*d*] tiazol (350 mg, 1,1 mmol) en DCM (20 ml) se añadió *m*-CPBA (240 mg, 1,4 mmol) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0ºC, después se añadió disolución acuosa de $Na_2S_2O_3$ (20 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH de 50:1 a 20:1 para dar el 6-(imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-ilmetil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol en forma de un sólido amarillo (310 mg, 85%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, J= 1,5, 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 0,9, 4,5 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,07 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 334 $(M+H)^+$.

Etapa 3: Una mezcla de 6-(imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-ilmetil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (310 mg, 0,93 mmol), (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol (321 mg, 2,79 mmol) y DIEA (240 mg, 1,86 mmol) en NMP (10 ml) se agitó durante 1 d a 130ºC. La mezcla se enfrió a t.a. y se añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH de 50:1 a 10:1, y el producto se purificó más por HPLC preparativa para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-(imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-ilmetil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol en forma de un sólido marrón (100 mg, 28%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 0,9, 4,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 1. 8, 8,4 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,71 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,39-3,36 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,30-1,16 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 385 $(M+H)^+$.

Ejemplo 158

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)metil) benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



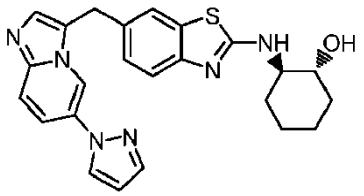
Etapa 1: Una mezcla de 2-cloro-3-(2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal de la etapa 4 del ejemplo 117 (1,5 g, 5,5 mmol) y 6-cloropiridazin-3-amina (1,4 g, 11 mmol) en 1-butanol (60 ml) se calentó a reflujo durante la noche. Después la mezcla se enfrió a t.a. y se añadió agua (120 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (60 ml× 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH de 50:1 a 20:1 para dar el 6-((6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol en forma de un sólido amarillo (1,6 g, 84%), RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 0,6, 1,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 2,78 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 347 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una disolución de 6-((6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (1,6 g, 4,6 mmol) en DCM (90 ml) se añadió *m*-CPBA (1,0 g, 5,8 mmol) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0ºC, después se añadió disolución acuosa de Na_2S_2O; (45 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH de 50:1 a 20:1 para dar el 6-((6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol en forma de un sólido amarillo (1,68 g, 100%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (dd, J= 2,1, 8,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,07 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 363 $(M+H)^+$.

Etapa 3: Una mezcla de 6-((6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (1,0 g, 2,7 mmol), (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol (0,93 g, 8,1 mmol) y DIEA (697 mg, 5,4 mmol) en NMP (40 ml) se agitó durante 2 d a 140ºC. La mezcla se enfrió a t.a. y se añadió agua (150 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH de 50:1 a 10:1 para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol en forma de un sólido marrón (530 mg, 46%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,20 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 1,5, 8,4 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,39-3,36 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,30-1,16 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 414 $(M+H)^+$.

Ejemplo 159

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol

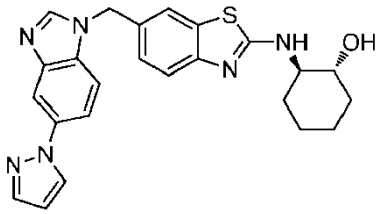


Etapa 1: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-yodoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (50 mg, 13%) se obtuvo en forma de un sólido marrón claro usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 117, sustituyendo el 2-aminoisonicotinonitrilo y 2-cloro-3-(2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal usado en el ejemplo 117 por la 5-yodopiridin-2-amina y el 2-cloro-3-(2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)propanal de la etapa 2 del ejemplo 153, respectivamente. LCMS (ESI) *m*/*z* 505 $(M+H)^+$.

Etapa 2: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (7 mg, 16%) se obtuvo en forma de un sólido marrón claro usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 141, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol usado en el ejemplo 141 por el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-yodoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol de la etapa 1 de este ejemplo. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s ancho, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,76 (s ancho, 2H), 7,73 (s ancho, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,79 (s ancho, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,49 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,04 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 1,87 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 1,53-1,71 (m, 2H), 1,08 - 1,36 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 445 $(M+H)^+$.

Ejemplo 160

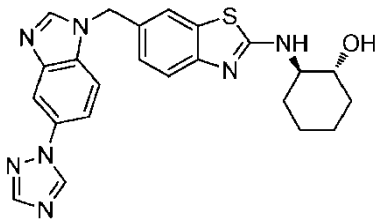
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(1*H*-pirazol-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



El (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(1*H*-pirazol-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (18 mg, 20%) se obtuvo en forma de un sólido usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 141, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-yodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol usado en el ejemplo 141 por el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-yodo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol de la etapa 5 del ejemplo 183. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 - 8,53 (m, 2H), 8,06 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,69 - 7,75 (m, 2H), 7,64 - 7,68 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,76 (m ancho, 1H), 3,48-3,56 (m ancho, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,52 - 1,68 (m, 2H), 1,09 - 1,35 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 445 $(M+H)^+$.

Ejemplo 161

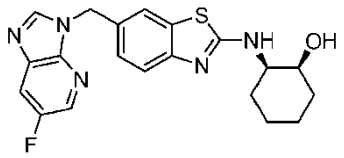
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



El (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (10 mg, 8%) se obtuvo en forma de un sólido usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 141, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-yodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol y 1*H*-pirazol usados en el ejemplo 141 por el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-yodo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol de la etapa 5 del ejemplo 183 y 1*H*-1,2,4-triazol, respectivamente. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,23 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,74 (s ancho, 1H), 3,48-3,56 (m ancho, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,87 (s ancho, 1H), 1,52 - 1,72 (m, 2H), 1,10 - 1,33 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 446 $(M+H)^+$.

Ejemplo 162

Preparación de (1*S*,2*R*)-2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: Una mezcla de anhídrido acético (49 ml, 0,5 mol) y ácido fórmico (19 ml, 0,5 mol) se calentó a 60ºC durante 3 h. Se añadió 5-fluoro-3-nitropiridin-2-amina y la mezcla se agitó a 60ºC durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se agitó enérgicamente en éter dietílico (200 ml) durante 30 minutos. El sólido se recogió por filtración para dar la *N*-(5-fluoro-3-nitropiridin-2-il)formamida (4,5 g, 96%) en forma de un sólido naranja que no requería purificación adicional. LCMS (ESI) *m*/*z* 186 $(M+H)^+$.

Etapa 2: La *N*-(5-fluoro-3-nitropiridin-2-il)-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)formamida se sintetizó en forma de un sólido amarillo (4 g, 82%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 del ejemplo 47, sustituyendo la 5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol usado en el ejemplo 47 por la *N*-(5-fluoro-3-nitropiridin-2-il)formamida de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 379 $(M+H)^+$.

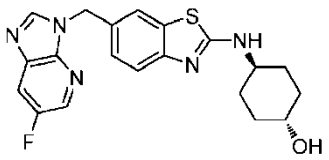
Etapa 3: Una mezcla agitada de *N*-(5-fluoro-3-nitropiridin-2-il)-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)formamida y hierro en polvo (6 g, 108 mmol) en EtOH (70 ml) y HOAc (30 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a t.a., se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 100% de hexanos a 100% de EtOAc, para dar el 6-((6-fluoro-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (1 g, 28%) en forma de una espuma blanca. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,40 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 2,6, 9,5 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 1,5, 8,4 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 2,76 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 331 $(M+H)^+$.

Etapa 4: El 6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol se sintetizó en forma de una espuma blanca (1,8 g) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36 por el 6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 347 $(M+H)^+$.

Etapa 5: A una suspensión de 6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (1,0 g, 3,0 mmol) y el hidrocloruro de (1S,2R)-2-aminociclohexanol (916 mg, 6 mmol) en DMA anhidra (12 ml) se añadió DIEA (1,6 ml, 9,0 mmol). La mezcla se calentó en un tubo herméticamente cerrado a 110ºC durante 12 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se añadieron hidrocloruro de (1*S*,2*R*)-2-aminociclohexanol (458 mg, 3 mmol) y DIEA (530 µl, 3 mmol) adicionales. La mezcla se calentó más en un tubo herméticamente cerrado a 120ºC durante 12 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se repartió entre EtOAc (200 ml) y disolución acuosa de K_2CO_3 0,5 M (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con MeOH en CH_2Cl_2 al 5%, después por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar el (1*S*,2*R*)-2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (89 mg, 7%) en forma de un polvo blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 2,5, 9,5 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 1,3, 8,3 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,67 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 1,64 - 1,74 (m, 2H), 1,43 - 1,63 (m, 4H), 1,25 - 1,34 (m, 2H); LCMS (ESI) *m*/*z* 398 $(M+H)^+$.

Ejemplo 163

Preparación de *trans*-4-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol

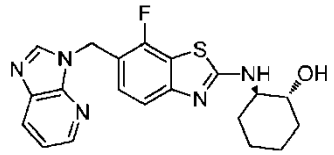


A una suspensión agitada de 6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (119 g, 0,3 mmol) de la etapa 4 del ejemplo 162 y trans-4-aminociclohexanol (119 mg, 1,0 mmol) en DMA anhidra (1 ml) se añadió DIEA (180 µl, 1,0 mmol). La mezcla se calentó en un tubo herméticamente cerrado a 110ºC durante 15 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar el *trans*-4-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (50 mg, 37%) en forma de un polvo blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 2,6, 9,3 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,0

Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,55 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 1,93 - 2,03 (m, 2H), 1,78 - 1,87 (m, 2H), 1,19 - 1,30 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 398 $(M+H)^+$.

Ejemplo 164

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-imidazol[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-7-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: La sal potásica del 6-(metoxicarbonil)-7-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-tiolato se sintetizó en forma de un aceite marrón (1,2 g) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 1 del ejemplo 114, sustituyendo el 6-amino-5-bromonicotinato de etilo usado en el ejemplo 114 por el 4-amino-2,3-difluorobenzoato de metilo. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m*/*z* 243 $(M+H)^+$.

Etapa 2: El 7-fluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-carboxilato de metilo se sintetizó en forma de un aceite transparente (400 mg, 29%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 2 del ejemplo 114, sustituyendo la sal potásica del 2-mercaptotiazolo[4,5-b]piridina-6-carboxilato de etilo usado en el ejemplo 114 por la sal potásica del 6-(metoxicarbonil)-7-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-tiolato de la etapa previa. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,85 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 258 $(M+H)^+$.

Etapa 3: El (7-fluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metanol se sintetizó en forma de un sólido blanco (249 mg, 69%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 del ejemplo 36, sustituyendo el 2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-carboxilato de etilo usado en el ejemplo 36 por el 7-fluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-carboxilato de metilo de la etapa previa. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,39 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 230 $(M+H)^+$.

Etapa 4: El 6-(clorometil)-7-fluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol se sintetizó en forma de un sólido blanco (258 mg) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 4 del ejemplo 114, sustituyendo el (2-(metiltio)tiazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)metanol usado en el ejemplo 114 por el (7-fluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metanol metilo de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 248 $(M+H)^+$.

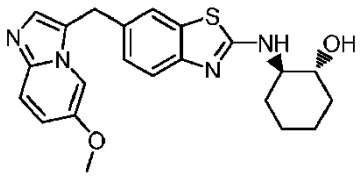
Etapa 5: El 6-((3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-7-fluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol se sintetizó en forma de un sólido amarillo (200 mg, 61%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 114, sustituyendo el 6-(clorometil)-2-(metiltio)tiazolo[4,5-*b*]piridina usada en el ejemplo 114 por el 6-(clorometil)-7-fluoro-2-(metiltio)benzo[d]tiazol de la etapa previa. La regioquímica de la alquilación se determinó por experimento de efecto nuclear Overhauser (NOE) bidimensional. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 1,0, 4,7 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 1,1, 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 4,8, 8,0 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 2,80 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 331 $(M+H)^+$.

Etapa 6: El 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-7-fluoro-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol se sintetizó en forma de un sólido amarillo (350 mg) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36 por el 6-((3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-7-fluoro-2-(metiltio)benzo[d]tiazol de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 347 $(M+H)^+$.

Etapa 7: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-Imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-7-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol se sintetizó en forma de un polvo blanco (75 mg, 31%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 7 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36 por el 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-7-fluoro-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol de la etapa previa. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 1H), 8,37 (dd, *J* = 1,2, 4,7 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 1,2, 8,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 4,8, 8,0 Hz, 1H), 7,11 - 7,23 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,77 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,56 - 1,68 (m, 2H), 1,12 - 1,32 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 398 $(M+H)^+$.

Ejemplo 165

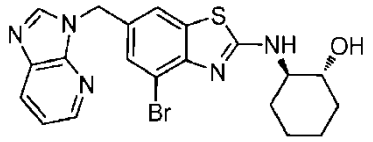
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



El (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (58 mg, 6%) se obtuvo en forma de un sólido marrón claro usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 117, sustituyendo el 2-aminoisonicotinonitrilo y 2-cloro-3-(2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal usados en el ejemplo 117 por la 5-metoxipiridin-2-amina y el 2-cloro-3-(2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)propanal de la etapa 2 del ejemplo 153, respectivamente. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* =2,0, 9,8 Hz, 1H), 4,76 (s ancho, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,51 (s ancho, 2H), 2,04 *(d, J* = 12,8 Hz, 1H), 1,87 - 1,92 (m, 1H), 1,55 - 1,71 (m, 2H), 1,11 - 1,35 (m, 4H). LCMS (ESI)*m*/*z* 409 (M+H)$^+$.

Ejemplo 166

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-4-bromobenzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: A una mezcla agitada de 4-amino-3-fluorobenzonitrilo (5 g, 37 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (40 ml) en atmósfera de Ar a t.a. se añadió gota a gota N-bromosuccinimida (6,5 g, 37 mmol). Después de 15 h, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100% de hexanos a 50% de EtOAc en hexanos para dar el 4-amino-3-bromo-5-fluorobenzonitrilo (6,4 g, 81%) en forma de un sólido marrón claro. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,62 (dd, *J* = 1,5, 11,1 Hz, 1H), 6,44 (s, 2H); LCMS (ESI) *m*/*z* 214, 216 (M+H)$^+$.

Etapa 2: La sal potásica del 4-bromo-6-cianobenzo[*d*]tiazol-2-tiolato se sintetizó en forma de un aceite marrón (9,3 g) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 1 del ejemplo 154, sustituyendo el 4-amino-2,5-difluorobenzonitrilo usado en el ejemplo 154 por el 4-amino-3-bromo-5-fluorobenzonitrilo de la etapa previa y omitiendo la cromatografía usada en la etapa 1 del ejemplo 154. LCMS (ESI) *m*/*z* 269, 271 (M+H)$^+$.

Etapa 3: El 4-bromo-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo se sintetizó en forma de un sólido amarillo (1,0 g, 12%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 2 del ejemplo 114, sustituyendo la sal potásica del 2-mercaptotiazolo[4,5-b]piridina-6-carboxilato de etilo usada en el ejemplo 114 por la sal potásica del 4-bromo-6-cianobenzo[*d*]tiazol-2-tiolato de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 284, 286 (M+H)$^+$.

Etapa 4: La (4-bromo-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metanamina se sintetizó en forma de un aceite transparente (794 mg, 79%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 del ejemplo 154, sustituyendo el 5-fluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo usado en el ejemplo 154 por el 4-bromo-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 288, 290 (M+H)$^+$.

Etapa 5:La *N*-((4-bromo-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3-nitropiridin-2-amina se sintetizó en forma de un sólido amarillo (115 mg, 39%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 4 del ejemplo 154, sustituyendo la (5-fluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metanamina usada en el ejemplo 154 por la (4-bromo-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metanamina de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 410, 412 (M+H)$^+$.

Etapa 6: La N^2-((4-bromo-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)piridina-2,3-diamina se sintetizó en forma de un sólido rojo (120 mg) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 2 del ejemplo 41, sustituyendo la 4-bromo-5-metoxi-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina usada en el ejemplo 41 por la *N*-((4-bromo-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3-nitropiridin-2-amina de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 380, 382 (M+H)$^+$.

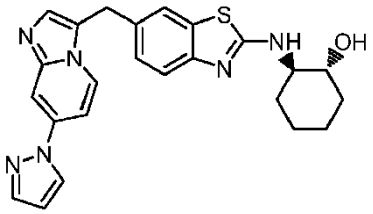
Etapa 7: El 6-((3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-4-bromo-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol se sintetizó en forma de un sólido naranja (180 mg) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 del ejemplo 41, sustituyendo la 4-bromo-5-metoxi-N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina usada en el ejemplo 41 por la N^2-((4-bromo-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)piridina-2,3-diamina de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 390, 392 (M+H)$^+$.

Etapa 8: El 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-4-bromo-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol se sintetizó en forma de una espuma amarilla (211 mg) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36 por el 6-((3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-4-bromo-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 406, 408 (M+H)$^+$.

Etapa 9: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-4-bromobenzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol se sintetizó en forma de un polvo blanco (9 mg, 7%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 7 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]tiazol usado en el ejemplo 36 por el 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-4-bromo-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol de la etapa previa. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,29 - 8,41 (m, 2H), 8,09 (dd, *J* = 1,2, 8,1 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,60 - 1,66 (m, 2H), 1,13 - 1,33 (m, 5H); LCMS (ESI) *m*/*z* 457, 459 (M+H)$^+$.

Ejemplo 167

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(1*H*-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol

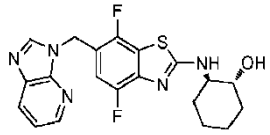


Etapa 1: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-yodoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (50 mg, 13%) se obtuvo en forma de un sólido marrón claro usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 117, sustituyendo el 2-aminoisonicotinonitrilo y 2-cloro-3-(2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal usados en el ejemplo 117 por la 4-yodopiridin-2-amina y el 2-cloro-3-(2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)propanal de la etapa 2 del ejemplo 153, respectivamente. LCMS (ESI) *m*/*z* 505 $(M+H)^+$.

Etapa 2: El (1R,2*R*)-2-((6-((7-(1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (7 mg, 16%) se obtuvo en forma de un sólido marrón claro usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 141, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol usado en el ejemplo 141 por el (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-yodoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol de la etapa 1 de este ejemplo. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,98 (s ancho, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,44 (s ancho, 1H), 7,28 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,12 (d, *J*= 7,3 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,74 (s ancho, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,48 - 3,57 (m, 2H), 2,03 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 1,87 *(d, J*= 10,4 Hz, 1H), 1,54 - 1,71 (m, 2H), 1,09 - 1,38 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z*445 $(M+H)^+$.

Ejemplo 168

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-4,7-difluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: El 4-amino-3-bromo-2,5-difluorobenzonitrilo se sintetizó en forma de un sólido amarillo (2,4 g, 73%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 1 del ejemplo 166, sustituyendo el 4-amino-3-fluorobenzonitrilo usado en el ejemplo 166 por el 4-amino-2,5-difluorobenzonitrilo. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (dd, *J* = 5,9, 11,1 Hz, 1H), 6,89 (s ancho, 2H); LCMS (ESI) *m*/*z* 232, 234 $(M+H)^+$.

Etapa 2: La sal potásica del 6-ciano-4,7-difluorobenzo[*d*]tiazol-2-tiolato se sintetizó en forma de un aceite marrón (3,93 g) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 1 del ejemplo 154, sustituyendo el 4-amino-2,5-difluorobenzonitrilo usado en el ejemplo 154 por el 4-amino-3-bromo-2,5-difluorobenzonitrilo de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 228 $(M+H)^+$.

Etapa 3: El 4,7-difluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo se sintetizó en forma de un sólido amarillo (1,0 g, 37%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 2 del ejemplo 114, sustituyendo la sal potásica del 2-mercaptotiazolo[4,5-*b*]piridina-6-carboxilato de etilo usada en el ejemplo 114 por la sal potásica del 6-ciano-4,7-difluorobenzo[*d*]tiazol-2-tiolato de la etapa previa. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (m, 1H), 2,88 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 243 $(M+H)^+$.

Etapa 4: El (4,7-difluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metanamina se sintetizó en forma de un aceite transparente (646 mg, 64%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 del ejemplo 154, sustituyendo el 5-fluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo usado en el ejemplo 154 por el 4,7-difluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-carbonitrilo de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 247 $(M+H)^+$.

Etapa 5: La *N*-((4,7-difluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3-nitropiridin-2-amina se sintetizó en forma de un aceite amarillo (187 mg, 39%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 4 del ejemplo 154, sustituyendo la (5-fluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metanamina usada en el ejemplo 154 por la (4,7-difluoro-2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metanamina de la etapa previa. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,99 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,40 - 8,48 (m, 2H), 7,36 (dd, *J* = 5,5, 11,0 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 4,4, 8,4 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 369 $(M+H)^+$.

Etapa 6: La N^2-((4,7-difluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)piridina-2,3-diamina se sintetizó en forma de un sólido amarillo (190 mg) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 2 del ejemplo 41, sustituyendo la

4-bromo-5-metoxi-*N*-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina usada en el ejemplo 41 por la *N*-((4,7-difluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3-nitropiridin-2-amina de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 339 $(M+H)^+$.

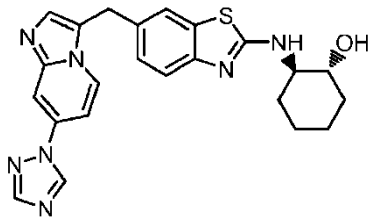
Etapa 7: El 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-4,7-difluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol se sintetizó en forma de un sólido naranja (220 mg) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 del ejemplo 41, sustituyendo la 4-bromo-5-metoxi-N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina usada en el ejemplo 41 por la N^2-((4,7-difluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)piridina-2,3-diamina de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 349 $(M+H)^+$.

Etapa 8: 6-((3*H*-Imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-4,7-difluoro-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol se sintetizó en forma de una espuma amarilla (200 mg) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 36, sustituyendo 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-4,7-difluoro-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol de la etapa previa durante 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36. LCMS (ESI) *m*/*z* 364 $(M+H)^+$.

Etapa 9: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-4,7-difluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol se sintetizó en forma de un polvo blanco (58 mg, 25%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 7 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36 por el 6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-4,7-difluoro-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol de la etapa previa. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 - 8,58 (m, 2H), 8,38 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 4,7, 8,0 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 5,8, 10,8 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,80 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,57 - 1,67 (m, 2H), 1,17 - 1,32 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 416 $(M+H)^+$.

Ejemplo 169

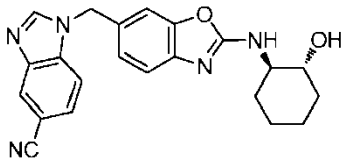
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(1H-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



El (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(1H-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (50 mg, 57%) se obtuvo en forma de un polvo amarillo claro usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 141, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol y pirazol usados en el ejemplo 141 por el (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-yodoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol de la etapa 1 del ejemplo 167 y el 1H-1,2,4-triazol, respectivamente. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,41 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,76 (s ancho, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,48 - 3,56 (m, 2H), 2,04 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 1,88 - 1,93 (m, 1H), 1,53 - 1,70 (m, 2H), 1,08 - 1,36 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 446 $(M+H)^+$.

Ejemplo 170

Preparación de 1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]oxazol-6-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



Etapa 1: A una disolución de 4-bromo-2-nitroanilina (400 mg, 1,84 mmol) y TFA (1,89 ml) en DCM (8 ml) a -5ºC se añadió $NaBH(OAc)_3$ (1,17 g, 5,52 mmol). Después se añadió a la mezcla a 0ºC una disolución de 2-(metiltio)benzo[d]oxazol-6-carbaldehído (391 mg, 2,03 mmol) en DCM (7 ml), y la mezcla se agitó a 0ºC durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con H_2O, disolución acuosa de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo de 20:1 a 10:1 para dar la 4-bromo-N-((2-(metiltio)benzo[d]oxazol-6-il) metil)-2-nitroanilina en forma de un sólido amarillo (704 mg, 97,4%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (t, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,73 (s,3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 394 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una disolución agitada de 4-bromo-N-((2-(metiltio)benzo[d]oxazol-6-il)metil)-2-nitroanilina (704 mg, 1,79 mmol), HOAc (2,1 ml) y metanol (2,1 ml) en DCM (18 ml) a 0ºC se añadió zinc en polvo (1,16 g, 17,9 mmol) en

porciones. Después de agitar durante 2 h, la mezcla se filtró. El filtrado se lavó con disolución acuosa de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $NaSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para dar la 4-bromo-N^1-((2-(metiltio)benzo[d]oxazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina (469 mg, 71,9%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72-7,60 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,49 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,23 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,36 (t, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,38 (d, *J*= 6,0 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 365 $(M+H)^+$.

Etapa 3: Una mezcla de 4-bromo-N^1-((2-(metiltio)benzo[d]oxazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina (465 mg, 2,40 mmol), ortoformiato de trietilo (3,8 ml), y HCOOH (0,06 ml) se agitó a 90ºC durante 40 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 1:1 para dar el 6-((5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]oxazol en forma de un sólido marrón claro (327mg, 68,3%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,30-7,37 (m, 2H), 5,60 (s, 2H), 2,73 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 375 $(M+H)^+$.

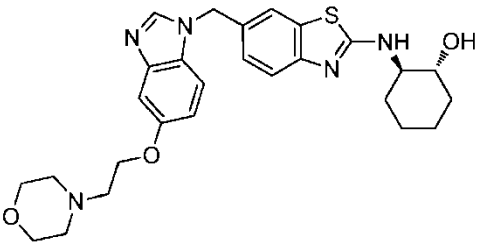
Etapa 4: Una disolución de 6-((5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]oxazol (327 mg, 0,87 mmol) y *m*-CPBA (226 mg, 1,31 mmol) en DCM (6 ml) se agitó a 0ºC durante 3,5 h. La mezcla se lavó con disolución acuosa de $Na_2S_2O_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 1:5 para dar el 6-((5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]oxazol (256 mg, 75,52%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87-7,89 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,18 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 391 $(M+H)^+$.

Etapa 5: Una mezcla de 6-((5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]oxazol (206 mg, 0,53 mmol), (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol (91 mg, 0,79 mmol) y DIEA (136 mg, 1,06 mmol) en DMA (4 ml) se agitó a 120ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se vertió en agua (30 ml) y se extrajo en acetato de etilo (30 ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol en forma de un sólido amarillo claro (175 mg, 74,8%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 1H), 7,81-7,84 (m, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,33-7,36 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,48 (s, 1H), 4,68 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 3,35 (s ancho, 2H), 1,90 (s ancho, 2H), 1,62 (s ancho, 2H), 1,22 (s ancho, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 442 $(M+H)^+$.

Etapa 6: Una mezcla de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol (126 mg, 0,29 mmol), $Zn(CN)_2$ (134 mg, 1,14 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (53 mg, 0,06 mmol) y dppf (63 mg, 0,12 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a 130ºC durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml× 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el 1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]oxazol-6-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo en forma de un sólido blanco (40 mg, 35,7%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,68 (d, 1H), 3,32 (s ancho, 2H), 1,91 (s ancho, 2H), 1,62 (s ancho, 2H), 1,22 (s ancho, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 388 $(M+H)^+$.

Ejemplo 171

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(2-morfolinoetoxi)-1*H*-benzo[*d*]midazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: A una mezcla de 1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-ol (2,4 g, 6,07 mmol) del ejemplo 147 y 2,2-dimetoxipropano (8 g, 76,81 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se añadió ácido *para*-toluenosulfónico (0,15 g, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100ºC durante 15 h. La mezcla se repartió entre disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM del 2 al 10% para dar el 1-((2-((3*aR*,7*aR*)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[*d*]oxazol-3(2*H*)-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-ol (0,9 g, 34%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,68 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,76 - 1,78 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,26 - 1,39 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 435 $(M+H)^+$.

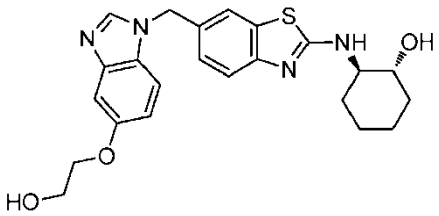
Etapa 2: Una mezcla agitada de 4-(2-cloroetil)morfolina (1 g, 5,4 mmol) y KI (4,5 g 26,8 mmol) en acetona (15 ml) se calentó a 75ºC durante 24 h. La mezcla se diluyó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar la 4-(2-yodoetil)morfolina (0,8 g, 62%) en forma de un aceite amarillo pálido que no se purificó más. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,71 (t, *J* = 9,0 Hz, 4H), 3,20 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,72 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,49 (t, *J* = 9,3 Hz, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 242 $(M+H)^+$.

Etapa 3: Una mezcla de 1-((2-((3a*R*,7a*R*)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[*d*]oxazol-3(2*H*)-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-ol (100 mg, 0,23 mmol) de la etapa 1 de este ejemplo, 4-(2-yodoetil)morfolina (111 mg, 0,46 mmol) de la etapa 2 de este ejemplo, Cs_2CO_3 (250 mg, 0,69mmol), y NMP (2 ml) se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de DCM en THF al 33% a 100% de THF, para dar el (3a*R*,7a*R*)-2,2-dimetil-3-(6-((5-(2-morfolinoetoxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)octahidrobenzo[*d*]oxazol (84 mg, 67%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (s, 1H), 7,58 *(d, J*= 8,1 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,14 - 7,19 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,11 - 4,17 (m, 2H), 3,70 - 3,75 (m, 4H), 3,65 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,76 - 2,84 (m, 3H), 2,57 - 2,60 (m, 4H), 2,17 (m, 1H), 1,82-1,92 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,33 - 1,39 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 548 $(M+H)^+$.

Etapa 4: A una mezcla agitada de (3a*R*,7a*R*)-2,2-dimetil-3-(6-((5-(2-morfolinoetoxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)octahidrobenzo[*d*]oxazol (85 mg, 0,15 mmol) de la etapa previa en DCM (10 ml) a 0ºC se añadió HCl metanólico (3 gotas). La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 10 min. La mezcla se ajustó a pH ~ 7 por adición de trietilamina y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó directamente por HPLC de fase inversa preparativa para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(2-morfolinoetoxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (20 mg, 25%) en forma de un sólido amarillo claro. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 6,83 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,73 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,08 (t, *J*= 11,7 Hz, 2H), 3,57 (t, *J* = 9,1 Hz, 4H), 3,47 - 3,52 (m, 2H), 2,68 (t, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,46 (t, *J* = 9,3 Hz, 4H), 2,02 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,59 - 1,63 (s ancho, 2H), 1,16 - 1,28 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 508 $(M+H)^+$.

Ejemplo 172

Preparación de (1R,2R)-2-((6-((5-(2-hidroxietoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol

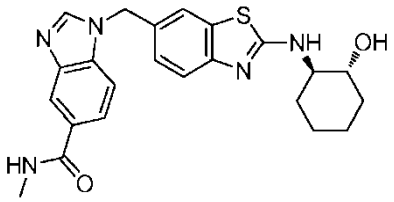


Etapa 1: Una mezcla agitada de 1-((2-((3a*R*,7a*R*)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[*d*]oxazol-3(2*H*)-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1H-benzo[*d*]imidazol-5-ol (60 mg, 0,14 mmol) de la etapa 1 del ejemplo 171, 2-yodoetanol (60 mg, 0,35 mmol), Cs_2CO_3 (137 mg, 0,42 mmol), y NMP (2 ml) se calentó a 100ºC durante 24 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el 2-((1-((2-((3a*R*,7a*R*)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[*d*]oxazol-3(2*H*-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)oxi)etanol (26 mg, 39%) en forma de un sólido amarillo claro. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (s, 1H), 7,58 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,16 - 7,19 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,13 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,98 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,14 (m, 1 H), 1,84 - 1,92 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,28 - 1,40 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 479 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una mezcla agitada de 2-((1-((2-((3a*R*,7a*R*)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[*d*]oxazol-3(2*H*)-il)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)oxi)etanol (70 mg, 0,15 mmol) de la etapa previa en DCM (5 ml) a 0ºC se añadió HCl metanólico (3 gotas). La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 10 min. La mezcla se ajustó a pH ~ 7 por la adición de trietilamina y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó directamente por HPLC de fase inversa preparativa para dar el ((1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(2-hidroxietoxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (30 mg, 47%) en forma de un sólido amarillo claro. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,16 - 7,18 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,83 (s ancho, 1H), 4,72 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,98 (t, *J* = 9,6 Hz, 2H), 3,71 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,33 (s ancho, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,61 - 1,63 (m, 2H), 1,22 - 1,28 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 439 $(M+H)^+$.

Ejemplo 173

1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-N-metil-1H-benzo[*d*]imidazol-5-carboxamida



Etapa 1: El 4-(((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)amino)-3-nitrobenzoato de metilo (1,80 g, 91%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 1 del ejemplo 127, sustituyendo la 4-metil-2-nitroanilina usada en el ejemplo 127 por el 4-amino-3-nitrobenzoato de metilo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,15 (s ancho, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,77 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 391 $(M + H)^+$.

Etapa 2: El 3-amino-4-(((2-(metiltio) benzo[d]tiazol-6-il)metil)amino)benzoato de metilo (1,01 g, 62%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 2 del ejemplo 129, sustituyendo la 4-fluoro-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina usada en el ejemplo 129 por el 4-(((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)amino)-3-nitrobenzoato de la etapa 1 de este ejemplo. LCMS (ESI) *m*/*z* 360 $(M + H)^+$.

Etapa 3: El 1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H* benzo[*d*]imidazol-5-carboxilato de metilo (0,42 g, 42%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 del ejemplo 130, sustituyendo la N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina usada en el ejemplo 130 por el 3-amino-4-(((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)amino)benzoato de metilo de la etapa 2 de este ejemplo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,77 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 370 $(M + H)^+$.

Etapa 4: El 1-((2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxilato de metilo (0,40 g, 93%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 4 del ejemplo 130, sustituyendo el 2-(metiltio)-6-((5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 130 por el 1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H* benzo[*d*]imidazol-5-carboxilato de metilo de la etapa 3 de este ejemplo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,91 - 8,05 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,06 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 386 $(M + H)^+$.

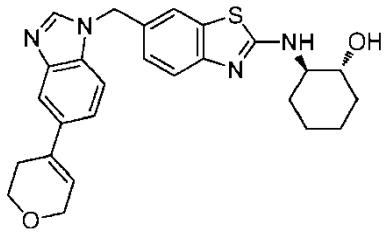
Etapa 5: El 1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino) benzo[*d*]tiazol-6-il)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxilato de metilo (0,27 g, 60%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 130, sustituyendo el 2-(metilsulfinil)-6-((5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 130 por el 1-((2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxilato de metilo de la etapa 4 de este ejemplo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 9,76 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,48 - 3,51 (m, 2H), 2,01 - 2,03 (m, 2H), 1,70 (m ancho, 2H), 1,25 - 1,32 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 438 $(M + H)^+$.

Etapa 6: Una mezcla de 1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (0,27 g, 0,61 mmol) de la etapa previa, hidróxido de litio (84 mg, 3,05 mmol), THF (20 ml) y agua (4 ml) se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el pH se ajustó a 4 -5. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml × 3) y Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el ácido 1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxílico (0,15 g, 58%) en forma de un sólido blanco que no se purificó más. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,18 - 7,21 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,30 - 3,39 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,53 - 1,56 (m, 2H), 1,06 - 1,16 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 424 $(M + H)^+$.

Etapa 7: Una mezcla de ácido 1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxílico (100 mg, 0,24 mmol) de la etapa previa, metilamina (1 ml, 22,5 mmol), DIEA (91 mg, 0,35 mmol) y DMF (5 ml) se agitó a t.a. durante 15 min. Se añadió HATU (180 mg, 0,23 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó secuencialmente con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó directamente por HPLC de fase inversa preparativa para dar la 1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-*N*-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (26 mg, 25%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (s, 1H), 8,37 (s ancho, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,95 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,58 - 7,75 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,72 *(d, J*= 5,1 Hz, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,60 - 1,62 (m, 2H), 1,18 - 1,21 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 436 $(M + H)^+$.

Ejemplo 174

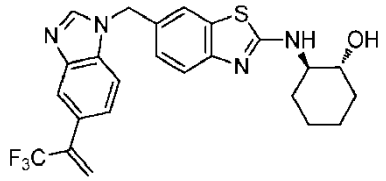
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Una mezcla agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-yodo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (300 mg, 0,59 mmol) de la etapa 5 del ejemplo 183, 2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (188 mg, 0,89 mmol), Na_2CO_3 (126 mg, 1,19 mmol), 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,5 ml) se purgó con una corriente de nitrógeno durante 10 min. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (44 mg, 0,59 mmol) y la mezcla se calentó a 100ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH 30:1 y después por HPLC de fase inversa preparativa para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (54 mg, 20%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,8 δ Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,71 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,22 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 3,81 - 3,84 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,61 (s ancho, 2H), 1,14 - 1,29 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 460 $(M+H)^+$.

Ejemplo 175

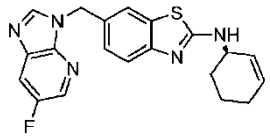
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



El (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(3,3,3-Trifluoroprop-1-en-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (71 mg, 25%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 174, sustituyendo el 2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano usado en el ejemplo 174 por el 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,04 (t, *J* = 1,8 Hz, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,17 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,60 - 1,64 (m, 2H), 1,18 - 1,25 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 473 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

Preparación de (*R*)-N-(ciclohex-2-en-1-il)-6-((6-fluoro-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-amina

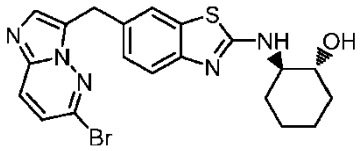


A una mezcla agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (156 mg, 0,4 mmol) del ejemplo 162 en CH_2Cl_2 (10 ml) a -78ºC en atmósfera de argón se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (63 µl, 0,5 mmol). Después de agitar la mezcla durante 3 h, se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (63 µl, 0,5 mmol). Después la mezcla se agitó durante otras 3 h, se vertió sobre hielo. Se añadió CH_2Cl_2 (50 ml) adicional y la mezcla se agitó hasta que el hielo se había fundido. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar la (*R*)-*N*-(ciclohex-2-en-1-il)-6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-

amina (5 mg, 3%) en forma de un polvo blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,03 - 8,13 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 1,3, 8,3 Hz, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,40 (s ancho, 1H), 1,95 - 2,03 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,54 - 1,62 (m, 2H); LCMS (ESI) *m*/*z* 380 $(M+H)^+$.

Ejemplo 177

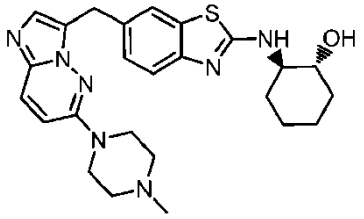
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



El (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (25 mg, 28%) se obtuvo en forma de un sólido marrón claro usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 117, sustituyendo el 2-aminoisonicotinonitrilo y 2-cloro-3-(2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal usados en el ejemplo 117 por la 6-bromopiridazin-3-amina y el 2-cloro-3-(2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)propanal de la etapa 2 del ejemplo 153, respectivamente. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,76 (s ancho, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,47 - 3,59 (m, 2H), 2,04 *(d, J*= 11,8 Hz, 1H), 1,86 - 1,92 (m, 1H), 1,55 - 1,69 (m, 2H), 1,11 - 1,34 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 458, 460 $(M+H)^+$.

Ejemplo 178

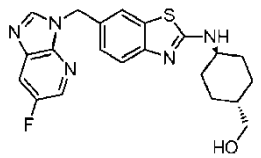
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



El (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (40 mg, 28%) se obtuvo en forma de un polvo amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 117, sustituyendo el 2-aminoisonicotinonitrilo y 2-cloro-3-(2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal usado en el ejemplo 117 por la 6-(1-metilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (Ref: US4104385 A1, 1978) y el 2-cloro-3-(2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal de la etapa 2 del ejemplo 153, respectivamente. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,3 3 (s ancho, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,77 (s ancho, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,44 - 3,51 (m, 4H), 3,34 (td, *J* = 4,6, 9,0 Hz, 2H), 2,37 - 2,46 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,98 - 2,08 (m, 1H), 1,87 - 1,94 (m, 1H), 1,53 - 1,70 (m, 2H), 1,09 - 1,35 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 478 $(M+H)^+$.

Ejemplo 179

Preparación de (*trans*-4-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol

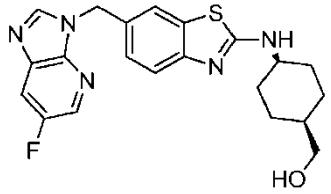


Etapa 1: A una suspensión agitada de hidrocloruro del ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico (0,5 g, 2,8 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 0ºC en atmósfera de argón se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (disolución 2 M en THF, 5,6 ml, 11 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a 0ºC, después se dejó calentar a t.a. y agitar durante 1 h adicional. La mezcla después se calentó en un tubo herméticamente cerrado a 85ºC durante 12 h. La mezcla se enfrió a 0ºC y se añadió lentamente H_2O (600 µl), seguido de una disolución acuosa de NaOH 1 M (1,2 ml) y H_2O (1,8 ml). La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml) y se agitó durante 30 min a t.a. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el (*trans*-4-aminociclohexil)metanol (323 mg, 90%) en forma de un sólido blanco que no requería purificación adicional.

Etapa 2: El (*trans*-4-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol se sintetizó en forma de un polvo blanco (43 mg, 36%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 162, sustituyendo el hidrocloruro de (1*S*,2*R*)-2-aminociclohexanol usado en el ejemplo 162 por el (*trans*-4-aminociclohexil)metanol. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,41 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J*= 2,6, 9,5 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,22 (dd, *J* = 1,6, 8,2 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,40 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,00 - 2,07 (m, 2H), 1,73 - 1,80 (m, 2H), 1,32 (m, 1H), 1,13 - 1,25 (m, 2H), 0,92 - 1,03 (m, 2H); LCMS (ESI) *m*/*z* 412 $(M+H)^+$.

Ejemplo 180

Preparación de (cis-4-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol

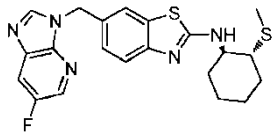


Etapa 1: El (*cis*-4-aminociclohexil)metanol se sintetizó en forma de un polvo blanco (301 mg, 86%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 1 del ejemplo 179, sustituyendo el hidrocloruro del ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico usado en el ejemplo 179 por el ácido *cis*-4-aminociclohexanocarboxílico.

Etapa 2: El (*cis*-4-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol se sintetizó en forma de un polvo blanco (26 mg, 21 %) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 162, sustituyendo el (1*S*,2*R*)-2-aminociclohexanol hidrocloruro de usado en el ejemplo 162 por el (*cis*-4-aminociclohexil)metanol de la etapa previa. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,41 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 2,5, 9,4 Hz, 1H), 7,98 *(d, J*= 7,1 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*= 1,0 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,23 (dd, *J* = 1,4, 8,2 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,41 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,26 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 1,70 - 1,78 (m, 2H), 1,4 - 1,60 (m, 5H), 1,28 - 1,38 (m, 2H); LCMS (ESI) *m*/*z* 412 $(M+H)^+$.

Ejemplo 181

Preparación de 6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-(metiltio)ciclohexil)benzo[*d*]tiazol-2-amina

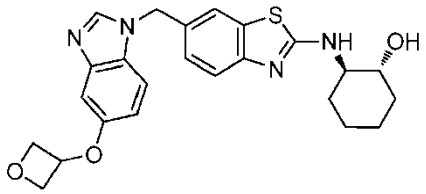


Etapa 1: A una mezcla agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (517 mg, 1,3 mmol) del ejemplo 162, TEA (194 µl, 1,4 mmol), y CH_2Cl_2 (15 ml) a t.a. en atmósfera de argón se añadió cloruro de metanosulfonilo (152 µl, 2,0 mmol). Después de agitar la mezcla durante 15 h, se añadieron TEA (194 µl, 1,4 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (152 µl, 2,0 mmol) adicionales. Después de agitar durante 18 h adicionales, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se agitó con disolución acuosa saturada de $NaHO_3$ (50 ml) durante 30 min. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 100% de hexanos a 100% de EtOAc, para dar el metanosulfonato de (1*S*,2*R*)-2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexilo (274 mg, 44%) en forma de un aceite transparente. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,39 (t, *J*= 1,8 Hz, 1H), 8,16 (d, *J*= 7,4 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J*= 2,6, 9,5 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*= 1,0 Hz, 1H), 7,33 *(d, J* = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 1,4, 8,2 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,54 - 1,72 (m, 4H), 1,34 - 1,50 (m, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 476 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Una mezcla de metanosulfonato de (1*S*,2*R*)-2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexilo (100 mg, 0,2 mmol) y tiometóxido sódico (74 mg, 1,0 mmol) en DMF (1,0 ml) se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar la 6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-(metiltio)ciclohexil)benzo[*d*]tiazol-2-amina (5 mg, 4%) en forma de un polvo blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,41 *(t, J*= 1,8 Hz, 1H), 8,04 - 8,11 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,72 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 1,99 - 2,08 (m, 5H), 1,63 - 1,71 (m, 2H), 1,41 - 1,51 (m, 1H), 1,21 - 1,36 (m, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 428 $(M+H)^+$.

Ejemplo 182

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(oxetan-3-iloxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



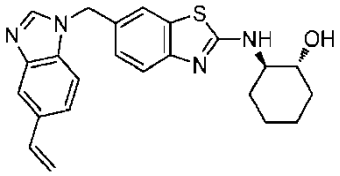
Etapa 1: A una mezcla agitada de oxetan-3-ol (0,85 g, 11,5 mmol) en DCM (38 ml) se añadieron TEA (3,3 ml, 23 mmol) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (2,7 g, 13,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 h. La mezcla se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de DCM en éter de petróleo al 30% a 100% de DCM para dar el 4-metilbencenosulfonato de oxetan-3-ilo (1,3 g, 50%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,30 (m, 1H), 4,66 - 4,74 (m, 4H), 2,46 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 229 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Una mezcla agitada de 1-((2-((3*aR*,7*aR*)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[*d*]oxazol-3(2*H*)-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-ol (100 mg, 0,23 mmol) de la etapa 1 del ejemplo 171, 4-metilbencenosulfonato de oxetan-3-ilo (420 mg, 1,84 mmol) de la etapa previa, Cs_2CO_3 (225 mg, 0,69 mmol), yoduro sódico (276 mg, 0,69 mmol) y NMP (4 ml) se calentó a 145ºC durante 15 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH 40:1 para dar el (3*aR*,7*aR*)-2,2-dimetil-3-(6-((5-(oxetan-3-iloxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)octahidrobenzo[*d*]oxazol (35 mg, 31%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,17 - 7,20 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,84 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,24 (m, 1H), 5,00 (m, 2H), 4,79 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,84 - 1,92 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,30 - 1,45 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 491 $(M+H)^+$.

Etapa 3: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(oxetan-3-iloxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (20 mg, 50%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 2 del ejemplo 172, sustituyendo el 2-((1-((2-((3*aR*,7*aR*)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[*d*]oxazol-3(2*H*)-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)oxi)etanol usado en el ejemplo 172 por el (3*aR*,7*aR*)-2,2-dimetil-3-(6-((5-(oxetan-3-iloxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)octahidrobenzo[*d*]oxazol de la etapa 2 de este ejemplo. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 - 7,37 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,82 - 6,89 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 5,28 (t, J= 8,4 Hz, 1H), 5,00 - 5,04 (m, 2H), 4,67 - 4,71 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,70 - 1,77 (m, 2H), 1,29 - 1,41 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 451 $(M+H)^+$.

Ejemplo 183

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-vinil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo [*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: La 4-yodo-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina (5,7 g, 66%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 1 del ejemplo 127, sustituyendo la 4-metil-2-nitroanilina usada en el ejemplo 127 por la 4-yodo-2-nitroanilina. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,46 (s ancho, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 6,58 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 4,63 (d, *J*= 5,7 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 458 $(M+H)^{2+}$.

Etapa 2: La 4-yodo-N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina (4,89 g, 92%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 2 del ejemplo 129, sustituyendo la 4-fluoro-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina usada en el ejemplo 129 por la 4-yodo-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina de la etapa 1 de este ejemplo. LCMS (ESI) *m*/*z* 428 $(M+H)^+$.

Etapa 3: El 6-((5-yodo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (3 g, 60%) se obtuvo en forma de un sólido naranja usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 del ejemplo 130, sustituyendo la N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina usada en el ejemplo 130 por la 4-yodo-N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina de la etapa 2 de este ejemplo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,53 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,78 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 438 $(M+H)^+$.

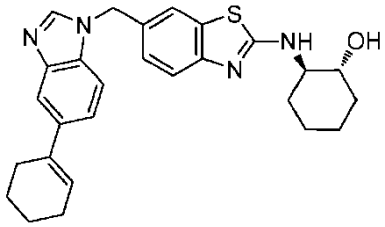
Etapa 4: El 6-((5-yodo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (2,79 g, 90%) se obtuvo en forma de un sólido marrón claro usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 4 del ejemplo 130, sustituyendo el 2-(metiltio)-6-((5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 130 por el 6-((5-yodo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol de la etapa 3 de este ejemplo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,07 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 454 $(M+H)^+$.

Etapa 5: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-yodo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (1,78 g, 57%) se obtuvo en forma de un sólido marrón usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 130, sustituyendo el 2-(metilsulfinil)-6-((5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol por el 6-((5-yodo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol de la etapa 4 de este ejemplo usado en el ejemplo 130. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,46 (d, *J*= 8,45 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, *J*= 8,4Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 2,04 - 2,16 (m, 2H), 1,68 - 2,73 (m, 2H), 1,18 - 1,42 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 505 $(M+H)^+$.

Etapa 6: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-vinil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (64 mg, 20%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 174, sustituyendo el 2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano usado en el ejemplo 174 por el 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,3 δ (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (m, 1H), 5,77 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,16 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,60 - 1,62 (m, 2H), 1,20 - 1,24 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 405 $(M+H)^+$.

Ejemplo 184

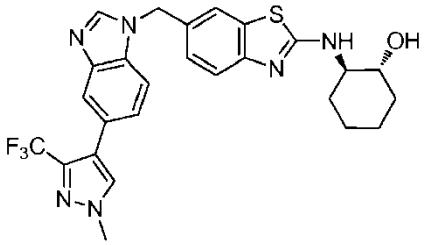
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(ciclohex-1-en-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



El (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(ciclohex-1-en-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (80 mg, 30%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 174, sustituyendo el 2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano usado en el ejemplo 174 por el 2-(ciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,08 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,72 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 2,39 - 2,45 (m, 2H), 2,13 - 2,20 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,80 - 1,83 (m, 2H), 1,56 - 1,66 (m, 4H), 1,11 - 1,36 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 459 $(M+H)^+$.

Ejemplo 185

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-1H-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol

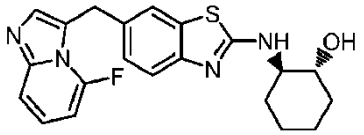


El (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (71 mg, 25%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 174, sustituyendo el 2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano usado en el ejemplo 174 por el ácido (1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)borónico. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H),

7,23 - 7,75 (m, 2 H), 5,48 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,59 - 1,62 (m, 2H), 1,15 - 1,29 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 527 $(M+H)^+$.

Ejemplo 186

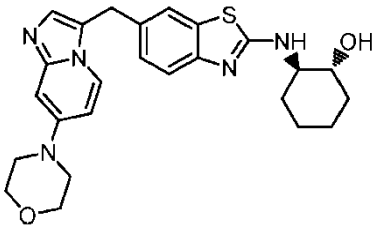
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



El (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (5 mg, 10%) se obtuvo en forma de un polvo amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 117, sustituyendo el 2-aminoisonicotinonitrilo y 2-cloro-3-(2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal usado en el ejemplo 117 por la 6-fluoropiridin-2-amina y el 2-cloro-3-(2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)propanal de la etapa 2 del ejemplo 153, respectivamente. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (d, *J*= 7,4 Hz, 1H), 7,42 (d, *J*= 3,9 Hz, 1H), 7,35 - 7,40 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 7,1, 15,5 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,66 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,80 (s ancho, 1H), 4,39 (s ancho, 2H), 3,50 (s ancho, 2H), 2,04 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,87 *(d, J*= 10,8 Hz, 1H), 1,54 - 1,70 (m, 2H), 1,10 - 1,37 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 397 $(M+H)^+$.

Ejemplo 187

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol

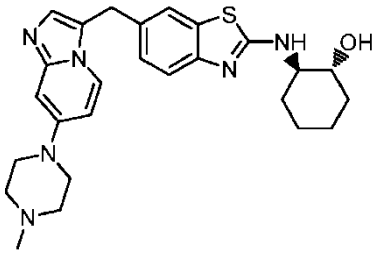


Etapa 1: Una mezcla de 4-cloropiridin-2-amina (400 mg, 3,1 mmol) y morfolina (2 ml) en 2 ml de DMA se calentó a 200ºC durante 5 min en un reactor de microondas. El análisis de LCMS indicaba que la reacción se había completado. La mezcla se repartió entre EtOAc y salmuera, y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para dar la 4-morfolinopiridin-2-amina bruta en forma de un sólido amarillo (350 mg). LCMS (ESI) *m*/*z* 180 $(M+H)^+$.

Etapa 2: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (50 mg, 31%) se obtuvo en forma de un polvo amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 117, sustituyendo el 2-aminoisonicotinonitrilo y 2-cloro-3-(2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal usado en el ejemplo 117 por la 4-morfolinopiridin-2-amina de la etapa 1 de este ejemplo y el 2-cloro-3-(2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal de la etapa 2 del ejemplo 153, respectivamente. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*= 7,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,25 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J*= 2,2, 7,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 4,75 (s ancho, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,67 - 3,79 (m, 4H), 3,50 (s ancho, 2H), 3,09 - 3,16 (m, 4H), 2,03 *(d, J*= 11,8 Hz, 1H), 1,86 (s ancho, 1H), 1,55 - 1,71 (m, 2H), 1,12 - 1,38 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 464 $(M+H)^+$.

Ejemplo 188

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



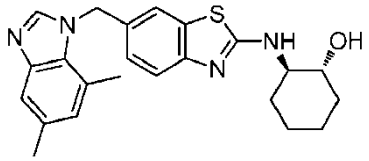
Etapa 1: Una mezcla de 4-cloropiridin-2-amina (400 mg, 3,1 mmol) y N-metilpiperizina (2 ml) en DMA (2 ml) se calentó a 200ºC durante 5 min en un reactor de microondas. El análisis de LCMS indicaba que la reacción se había

completado. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y salmuera, y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para dar la 4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina bruta en forma de un sólido marrón (350 mg). LCMS (ESI) *m*/*z* 193 $(M+H)^+$.

Etapa 2: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (17 mg, 9%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 117, sustituyendo el 2-aminoisonicotinonitrilo y 2-cloro-3-(2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal usado en el ejemplo 117 por la 4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina de la etapa 1 de este ejemplo, y el 2-cloro-3-(2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)propanal de la etapa 2 del ejemplo 153, respectivamente. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (d, *J*= 7,4 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*= 7,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,06 *(d, J* = 6,9 Hz, 1H), 6,72 - 6,81 (m, 2H), 6,64 (s, 1 H), 4,19 (s, 2H), 3,51 (s ancho, 1H), 3,31 - 3,37 (m, 2H), 3,16 (d, *J* = 4,4 Hz, 4H), 2,42 (d, *J* = 4,4 Hz, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,83 - 1,87 (m, 1H), 1,55 - 1,70 (m, 2H), 1,10 - 1,35 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 477 $(M+H)^+$.

Ejemplo 189

Preparación de ((1*R*,2*R*)-2-((6-((5,7-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: La *N*-(2,4-dimetil-6-nitrofenil)formamida (746 mg, 64%) se obtuvo en forma de un sólido usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 1 del ejemplo 203, sustituyendo la 4-bromo-2-fluoro-6-nitroanilina usada en el ejemplo 203 por la 4,6-dimetil-2-nitroanilina. LCMS (ESI) *m*/*z* 195 $(M+H)^+$.

Etapa 2: La *N*-(2,4-dimetil-6-nitrofenil)-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)formamida (1,29 g, 87%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 2 del ejemplo 203, sustituyendo la *N*-(4-bromo-2-fluoro-6-nitrofenil)formamida usada en el ejemplo 203 por la *N*-(2,4-dimetil-6-nitrofenil)formamida de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 388 $(M+H)^+$.

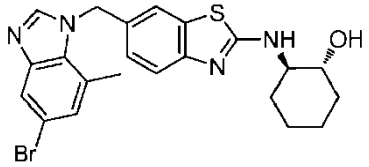
Etapa 3: El 6-((5,7-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (696 mg, 62%) se obtuvo en forma de un sólido usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 del ejemplo 203, sustituyendo la *N*-(4-bromo-2-fluoro-6-nitrofenil)-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)formamida usada en el ejemplo 203 por la *N*-(2,4-dimetil-6-nitrofenil)-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)formamida de la etapa previa. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 340 $(M+H)^+$.

Etapa 4: El 6-((5,7-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (600 mg, 83%) se obtuvo en forma de un sólido usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 4 del ejemplo 203, sustituyendo el 6-((5-bromo-7-fluoro-1*H*-benzo[*d*]limidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 20 por el 6-((5,7-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol de la etapa previa 3. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (s, 1H), 8,07 *(d, J*= 8,5 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 6,74 (m, 1H), 5,83 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z 356 $(M+H)^+$.

Etapa 5: El ((1*R*,2*R*)-2-((6-((5,7-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (50 mg, 29%) se obtuvo en forma de un sólido usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 203, sustituyendo el 6-((5-bromo-7-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 203 por el 6-((5,7-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol de la etapa previa. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 3H), 6,81 (dd, *J* = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,75 (m ancho, 1H), 3,51 (m ancho, 1H), 3,30 (m ancho, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,56 - 1,66 (m, 2H), 1,13 - 1,30 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z 407 $(M+H)^+$.

Ejemplo 190

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: La *N*-(4-bromo-2-metil-6-nitrofenil)formamida (227 mg, 33%) se obtuvo en forma de un sólido usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 1 del ejemplo 203, sustituyendo la 4-bromo-2-fluoro-6-nitroanilina usada en el ejemplo 203 por la 4-bromo-2-metil-6-nitroanilina. LCMS (ESI) *m*/*z* 259 y 260 $(M+H)^+$.

Etapa 2: La *N*-(4-bromo-2-metil-6-nitrofenil)-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)formamida (377 mg, 95%) se obtuvo en forma de un aceite usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 2 del ejemplo 203, sustituyendo la *N*-(4-bromo-2-fluoro-6-nitrofenil)formamida usada en el ejemplo 203 por la *N*-(4-bromo-2-metil-6-nitrofenil)formamida de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 452 y 454 $(M+H)^+$.

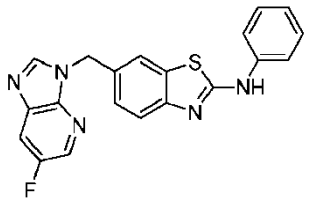
Etapa 3: El 6-((5-bromo-7-metil-1*H*-benzo[*d*]limidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (100 mg, 30%) se obtuvo en forma de un sólido usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 del ejemplo 203, sustituyendo la *N*-(4-bromo-2-fluoro-6-nitrofenil)-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)formamida usada en el ejemplo 203 por la *N*-(4-bromo-2-metil-6-nitrofenil)-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)formamida de la etapa previa. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,10 - 7,11 (m, 2H), 5,79 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 404 y 406 $(M+H)^+$.

Etapa 4: El 6-((5-bromo-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (60 mg, 58%) se obtuvo en forma de un sólido usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 4 del ejemplo 203, sustituyendo el 6-((5-bromo-7-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 203 por el 6-((5-bromo-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol de la etapa previa. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z 420 y 422 $(M+H)^+$.

Etapa 5: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (9 mg, 13%) se obtuvo en forma de un sólido usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 203, sustituyendo el 6-((5-bromo-7-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 203 por el 6-((5-bromo-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol de la etapa previa. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*= 1,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 1,2, 8,1 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,76 (m ancho, 1H), 3,51 (m ancho, 1H), 3,30 (m ancho, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,56 - 1,66 (m, 2H), 1,13 - 1,32 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 471 y 473 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

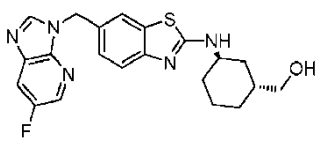
Preparación de 6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-*N*-fenilbenzo[*d*]tiazol-2-amina



La 6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-*N*-fenilbenzo[*d*]tiazol-2-amina se sintetizó en forma de un polvo blanco (38 mg, 23%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 162, sustituyendo el hidrocloruro de (1*S*,2*R*)-2-aminociclohexanol usado en el ejemplo 162 por anilina y aumentando la temperatura de reacción a 130ºC. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,50 (s ancho, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,09 (dd, *J* = 2,5, 9,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 - 7,77 (m, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,37 (m, 3H), 7,01 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H); LCMS (ESI) *m*/*z* 376 $(M+H)^+$.

Ejemplo 192

Preparación de ((1*R*,3*R*)-3-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol



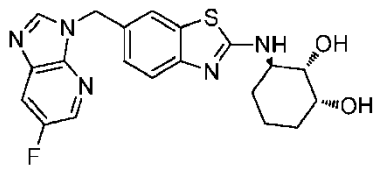
Etapa 1: Una mezcla de ácido (1*R*,3*R*)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexanocarboxílico en una disolución de TFA:CH_2Cl_2 1:1 (6 ml) se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se trituró en éter dietílico (50 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración para dar el trifluoroacetato del ácido (1*R*,3*R*)-3-aminociclohexanocarboxílico (253 mg, 86%) en forma de un sólido blanco que no requería purificación adicional.

Etapa 2: El ((1*R*,3*R*)-3-aminociclohexil)metanol se sintetizó en forma de un polvo blanco (213 mg, 75%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 1 del ejemplo 179, sustituyendo el hidrocloruro del ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico usado en el ejemplo 179 por el trifluoroacetato del ácido (1*R*,3*R*)-3-aminociclohexanocarboxílico de la etapa previa.

Etapa 3: El ((1*R*,3*R*)-3-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol se sintetizó en forma de un polvo blanco (17 mg, 10%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 162, sustituyendo el hidrocloruro del (1*S*,2*R*)-2-aminociclohexanol usado en el ejemplo 162 por el ((1*R*,3*R*)-3-aminociclohexil)metanol de la etapa previa. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,41 *(t, J*= 1,8 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 2,5, 9,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,23 (dd, *J* = 1,5, 8,4 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,43 (m 1H), 3,65 (m, 1H), 3,17 - 3,28 (m, 2H), 1,95 - 2,10 (m, 2H), 1,61 - 1,79 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 0,75 - 0,90 (m, 2H); LCMS (ESI) *m*/*z* 412 $(M+H)^+$.

Ejemplo 193

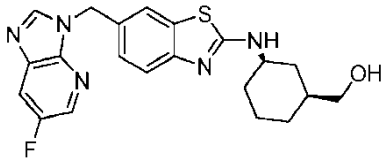
Preparación de (1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol



El (1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((6-fuoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol se sintetizó en forma de un polvo blanco (15mg, 14%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 232, sustituyendo el 6-((5-yodo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 232 por el 6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol de la etapa 4 del ejemplo 70. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,41 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 2,5, 9,4 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,22 (dd, *J* = 1,4, 8,2 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,54 (s ancho, 1H), 4,44 (s ancho, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,52 - 1,69 (m, 2H), 1,33 - 1,43 (m, 2H), 1,19 (m, 1H); LCMS (ESI) *m*/*z* 414 $(M+H)^+$.

Ejemplo 194

Preparación de ((1*S*,3*R*)-3-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol



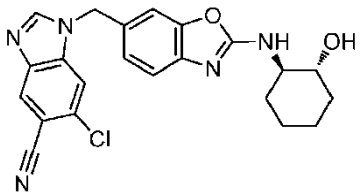
Etapa 1: El trifluoroacetato del ácido (1*S*,3*R*)-3-aminociclohexanocarboxílico se sintetizó en forma de un polvo blanco (275 mg, 94%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 1 del ejemplo 192, sustituyendo el (1*R*,3*R*)- ácido 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexanocarboxílico usado en el ejemplo 192 por el ácido (1*S*,3*R*)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexanocarboxílico.

Etapa 2: El ((1*S*,3*R*)-3-aminociclohexil)metanol se sintetizó en forma de un polvo blanco (157 mg, 59%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 1 del ejemplo 179, sustituyendo el hidrocloruro del ácido *trans*-4-aminociclohexanocarboxílico usado en el ejemplo 179 por el trifluoroacetato del ácido (1*S*,3*R*)-3-aminociclohexanocarboxílico de la etapa previa.

Etapa 3: El ((1*S*,3*R*)-3-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol se sintetizó en forma de un polvo blanco (15 mg, 8%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 162, sustituyendo el hidrocloruro del (1*S*,2*R*)-2-aminociclohexanol usado en el ejemplo 162 por el ((1*S*,3*R*)-3-aminociclohexil)metanol de la etapa previa. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,41 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 2,5, 9,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,23 (dd, *J* = 1,5, 8,4 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,43 (m 1H), 3,65 (m, 1H), 3,17 - 3,28 (m, 2H), 1,95 - 2,10 (m, 2H), 1,61 - 1,79 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 0,75 - 0,90 (m, 2H); LCMS (ESI) *m*/*z* 412 $(M+H)^+$.

Ejemplo 195

Preparación de 6-cloro-1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]oxazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo



Etapa 1: Una mezcla de 5-cloro-2-nitroanilina (6,0 g, 34,88 mmol) y NBS (6,06 g, 34,0 mmol) en HOAc (240 ml) se agitó a 130ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con éter de petróleo para dar la 4-bromo-5-cloro-2-nitroanilina en forma de un sólido marrón claro (8,25 g, 96,5%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (s, 1H), 7,62 (s ancho, 2H), 7,29 (s, 1H). LCMS (ESI) *m*/*z* 251 (M+H)$^+$.

Etapa 2: A una disolución de 4-bromo-5-cloro-2-nitroanilina (550 mg, 2,19 mmol) de la etapa previa y TFA (2,26 ml) en DCM (10 ml) a -15ºC se añadió $NaBH(OAc)_3$ (1,39 g, 5,37 mmol). Después se añadió a la mezcla una disolución de 2-(metiltio)benzo[d]oxazol-6-carbaldehído (465 mg, 2,41 mmol) en DCM (6 ml). Después de completarse la adición, la mezcla se agitó de -10ºC a 0ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó secuencialmente con H_2O, disolución acuosa de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/DCM de 5:1 a 2:1 para dar la 4-bromo-5-cloro-N-((2-(metiltio)benzo[d]oxazol-6-il)metil)-2-nitroanilina en forma de un sólido amarillo (451 mg, 48,2%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (t, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,76 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 428 (M+H)$^+$.

Etapa 3: A una disolución agitada de 4-bromo-5-cloro-N-((2-(metiltio)benzo[d]oxazol-6-il)metil)-2-nitroanilina (451 mg, 1,06 mmol) en metanol (80 ml) y DCM (80 ml) se añadió paladio sobre carbón activado (100 mg). La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 2 h, se filtró y se concentró a presión reducida para dar la 4-bromo-5-cloro-N^1-((2-(metiltio)benzo[d]oxazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina en forma de un sólido amarillo claro (415 mg, 98,6%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,57-7,60 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,64 (t, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,40 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 399 (M+H)$^+$.

Etapa 4: Una mezcla de 4-bromo-5-cloro-N^1-((2-(metiltio)benzo[d]oxazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina (622 mg, 2,40 mmol), trietoximetano (5 ml) y HCOOH (0,08 ml) se agitó a 90ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 1:1 para dar el 6-((5-bromo-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]oxazol en forma de un sólido marrón claro (607 mg, 84,5%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 2,73 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 408 (M+H)$^+$.

Etapa 5: Una disolución de 6-((5-bromo-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]oxazol (554 mg, 1,80 mmol) y *m*-CPBA (403 mg, 2,34 mmol) en DCM (18 ml) se agitó a 0ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con disolución acuosa de $Na_2S_2O_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 1:5 para dar el 6-((5-bromo-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]oxazol (510 mg, 87,5%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,50 *(d, J*= 9,3 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,18 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 424 (M+H)$^+$.

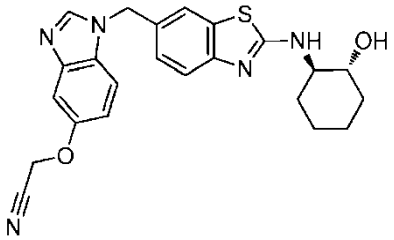
Etapa 6: Una mezcla de 6-((5-bromo-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]oxazol (460 mg, 1,08 mmol), (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol (245 mg, 2,13 mmol) y DIEA (366 mg, 2,84 mmol) en DMA (10 ml) se agitó a 120ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 1:5 para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol en forma de un sólido amarillo claro (470 mg, 82,3%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82(d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,41(s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,68 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 3,33 (s ancho, 2H), 1,91 (s ancho, 2H), 1,63 (s ancho, 2H), 1,25 (s ancho, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 477 (M+H)$^+$.

Etapa 7: Una mezcla de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol (215 mg, 0,45 mmol), $Zn(CN)_2$ (327 mg, 2,71 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (82 mg, 0,09 mmol) y dppf (100 mg, 0,18 mmol) en DMA (10 ml) se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el 6-cloro-1-((2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]oxazol-6-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo en forma de un sólido blanco (25 mg, 13,5%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,69 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,68 (d,

J= 4,5 Hz, 1H), 3,38-3,31 (m, 2H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,65-1,60 (m, 2H), 1,27-1,19 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 422 $(M+H)^+$.

Ejemplo 196

Preparación de 2-((1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)oxi)acetonitrilo

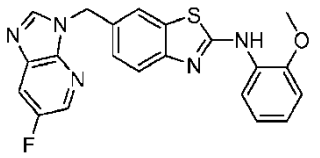


Etapa 1: El 2-((1-((2-((3*aR*,7*aR*)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[*d*]oxazol-3(2*H*)-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)oxi)acetonitrilo (42 mg, 25%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 del ejemplo 171, sustituyendo la 4-(2-yodoetil)morfolina usada en el ejemplo 171 por el yodoacetonitrilo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (s, 1H), 7,58 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 7,30 - 7,40 (m, 2H), 7,16 - 7,26 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,82 - 1,92 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,33 - 1,39 (m, 4H).

Etapa 2: El 2-((1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)acetonitrilo (31 mg, 68%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 4 del ejemplo 171, sustituyendo el (3*aR*,7*aR*)-2,2-dimetil-3-(6-((5-(2-morfolinoetoxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)octahidrobenzo[*d*]oxazol usado en el ejemplo 171 por el 2-((1-((2-((3*aR*,7*aR*)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[*d*]oxazol-3(2*H*)-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)oxi)acetonitrilo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,21 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,83 (m ancho, 1H), 3,61 (m ancho, 1H), 3,47 (m, 1H), 2,08 - 2,18 (m, 2H), 1,75 - 1,79 (m, 2H), 1,24 - 1,44 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 434 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

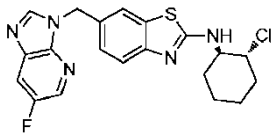
Preparación de 6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-*N*-(2-metoxifenil)benzo[*d*]tiazol-2-amina



La 6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-*N*-(2-metoxifenil)benzo[*d*]tiazol-2-amina se sintetizó en forma de un polvo blanco (45 mg, 15%) usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 191, sustituyendo la anilina usada en el ejemplo 191 por la 2-metoxianilina. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,84 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,35 - 8,46 (m, 2H), 8,08 (dd, *J* = 2,6, 9,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 1,5, 8,4 Hz, 1H), 6,91 - 7,10 (m, 3H), 5,53 (s, 2H), 3,85 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 407 $(M+H)^+$.

Ejemplo 198

Preparación de *N*-((1*R*,2*R*)-2-clorociclohexil)-6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-amina

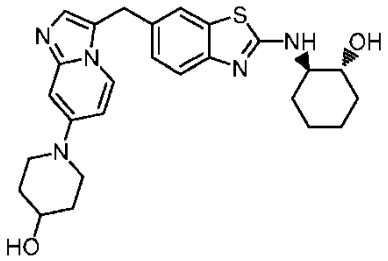


A una mezcla agitada de (1*S*,2*R*)-2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (282 mg, 0,7 mmol) del ejemplo 162, DIEA (247 µl, 1,4 mmol), y CH_2Cl_2 (15 ml) a 0ºC en atmósfera de argón se añadió cloruro de sulfurilo (142 mg, 2,0 mmol). La mezcla se calentó a t.a. y se agitó durante 15 h, y después se agitó a 60ºC durante 15 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se purificó directamente por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria. El producto se purificó más por trituración en CH_2Cl_2 (5 ml) para dar la *N*-((1*R*,2*R*)-2-clorociclohexil)-6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-amina (29 mg, 10%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 1H),

8,41 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 2,6, 9,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J*= 1,4, 8,2 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,63 - 1,75 (m, 3H), 1,29 - 1,41 (m, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 416 $(M+H)^+$.

Ejemplo 199

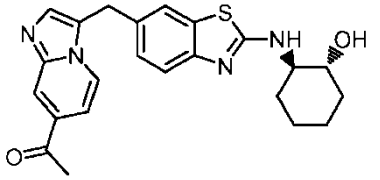
Preparación de 1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)piperidin-4-ol



El 1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)piperidin-4-ol (30 mg, 22%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 117, sustituyendo el 2-aminoisonicotinonitrilo y 2-cloro-3-(2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal usados en el ejemplo 117 por el 4-(2-aminopiridin-4-il)ciclohexanol y el 2-cloro-3-(2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)propanal de la etapa 2 del ejemplo 153, respectivamente. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, *J*= 7,4 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,25 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 2,2, 7,6 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,74 (s ancho, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,63 (dd, *J* = 4,2, 8,6 Hz, 1H), 3,54 *(d, J*= 12,8 Hz, 2H), 3,31 - 3,37 (m, 4H), 2,80 - 2,93 (m, 2H), 2,04 *(d, J*= 11,8 Hz, 1H), 1,88 - 1,92 (m, 1H), 1,74-1,83 (m, 2H), 1,56 - 1,70 (m, 2H), 1,38 - 1,50 (m, 2H), 1,10 - 1,37 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 478 $(M+H)^+$.

Ejemplo 200

Preparación de 1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)etanona

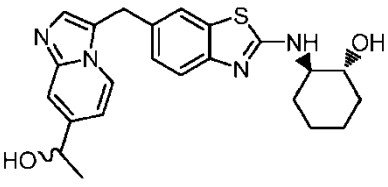


Etapa 1: La 1-(2-aminopiridin-4-il)etanona se obtuvo en forma de un sólido amarillo (398 mg, 64%) usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 73, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol usado en el ejemplo 73 por la 4-yodopiridin-2-amina. LCMS (ESI) *m*/*z* 137 $(M+H)^+$.

Etapa 2: La 1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)etanona (80 mg, 35%) se obtuvo en forma de un polvo amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 117, sustituyendo el 2-aminoisonicotinonitrilo y 2-cloro-3-(2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal usados en el ejemplo 117 por la 1-(2-aminopiridin-4-il)etanona de la etapa 1 de este ejemplo y el 2-cloro-3 -(2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)propanal de la etapa 2 del ejemplo 153, respectivamente. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,28 (s ancho, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,51 (s ancho, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,03 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 1,87 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 1,55 - 1,70 (m, 2H), 1,09 - 1,35 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 421 $(M+H)^+$.

Ejemplo 201

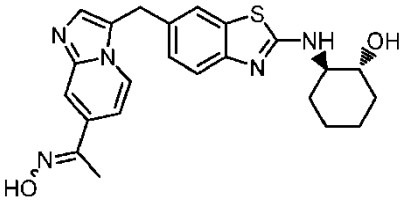
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



A una disolución agitada de 1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)etanona (40 mg, 0,095 mmol) del ejemplo 200 en MeOH a t.a. se añadió $NaBH_4$. Después de 30 min, se añadió HCl 3 N y la mezcla se purificó por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (23 mg, 58%) en forma de un polvo blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,84 (d, *J*= 7,4 Hz, 1H), 5,30 (s ancho, 1H), 4,72 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,50 (s ancho, 1H), 2,03 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,82 - 1,87 (m, 1H), 1,55 - 1,69 (m, 2H), 1,32 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,10 - 1,30 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 423 $(M+H)^+$.

Ejemplo 202

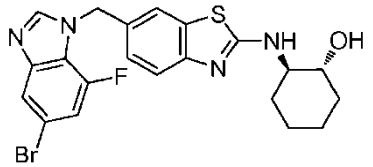
Preparación de la oxima de la 1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)etanona



A una disolución agitada de 1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)etanona (40 mg, 0,095 mmol) del ejemplo 200 en EtOH (2 ml) a t.a. se añadieron hidrocloruro de la hidroxilamina (120 mg, exceso) y piridina (200 µl, exceso). La mezcla se calentó a 90ºC durante 1 h, y después se enfrió a t.a. La purificación por HPLC de fase inversa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH), CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria dio la oxima de la 1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)etanona (23 mg, 61%) en forma de un polvo amarillo. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,46 (s ancho, 1H), 8,13 (d, *J*= 7,4 Hz, 1H), 7,90 (d, *J*= 7,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,08 *(d, J*= 8,4 Hz, 1H), 6,44 - 6,58 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,78 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,50 (s ancho, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,04 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,87 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 1,56 - 1,67 (m, 2H), 1,15 - 1,32 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 436 $(M+H)^+$.

Ejemplo 203

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-7-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: Una mezcla agitada de anhídrido acético (20 ml, 213 mmol) y ácido fórmico (8 ml, 213 mmol) se calentó a 60ºC durante 3 h. La mezcla se enfrió a t.a., se añadió -bromo-2-fluoro-6-nitroanilina (2,5 g, 10,64 mmol). La mezcla se calentó a 60ºC durante 15 h, se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre disolución acuosa saturada de $NaHO_3$ y DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar la *N*-(4-bromo-2-fluoro-6-nitrofenil)formamida (2,79 g, 100%) en forma de un sólido marrón que no se purificó más. LCMS (ESI) *m*/*z* 285 y 287 $(M+H + Na)^+$.

Etapa 2: A una disolución agitada de *N*-(4-bromo-2-fluoro-6-nitrofenil)formamida (2,79 g, 10,61 mmol) de la etapa previa en DMF anhidra (40 ml) a 0ºC se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 485 mg, 12,13 mmol). La mezcla se agitó a 0ºC durante 15 min, después se dejó calentar a t.a. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol (3,04 g, 13,24 mmol) de la etapa 3 del ejemplo 3 en DMF (10 ml), y la mezcla se agitó a t.a. durante 15 h. La mezcla se repartió entre agua y DCM y la capa orgánica se separó y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar la *N*-(4-bromo-2-fluoro-6-nitrofenil)-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)formamida (4,8 g, 98%) en forma de un aceite, que no se purificó más. LCMS (ESI) *m*/*z* 456 y 458 $(M+H)^+$.

Etapa 3: A una mezcla agitada de *N*-(4-bromo-2-fluoro-6-nitrofenil)-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)formamida (4,8 g, 10,55 mmol) de la etapa previa, HOAc (15 ml) y EtOH (50 ml) a t.a. se añadió en porciones hierro en polvo (1,77 g, 31,65 mmol). La mezcla se calentó a 80ºC durante 2,5 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se repartió entre disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y una mezcla de EtOAc y MeOH 10:1. La mezcla bifásica se filtró a través de Celite, y se separaron las capas del filtrado. La capa acuosa se extrajo con una mezcla de EtOAc y MeOH

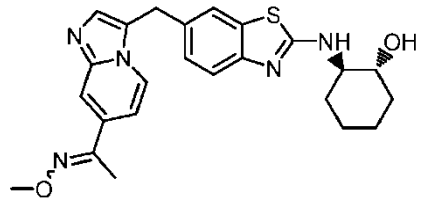
10:1. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El sólido residual se purificó por trituración con éter dietílico para dar el 6-((5-bromo-7-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (1,39 mg, 39%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,30 - 7,34 (m, 2H), 5,66 (s, 2H), 2,76 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 408 y 410 (M+H)+.

Etapa 4: El 6-((5-bromo-7-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (1,33 g, 92%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 4 del ejemplo 130, sustituyendo el 2-(metiltio)-6-((5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 130 por el 6-((5-bromo-7-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol de la etapa 3 de este ejemplo. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,07 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,05 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 424 y 426 (M+H)+.

Etapa 5: Una mezcla agitada de 6-((5-bromo-7-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (1,33 g, 3,14 mmol), (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol (1,09 g, 9,43 mmol), DIEA (1,62 g, 12,58 mmol) y DMA (40 ml) se calentó en un vial herméticamente cerrado a 110ºC durante 15 h. La mezcla se enfrió a t.a. y después se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida. El sólido residual se purificó por trituración con una mezcla de éter dietílico y DCM 6:1 para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-7-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (952 mg, 64%) en forma de un sólido marrón claro. Una porción de 90 mg se purificó más por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-7-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (15 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,75 (d, *J*= 5,0 Hz, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,59 - 1,64 (m, 2H), 1,16 - 1,30 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 475 y 477 (M+H)+.

Ejemplo 204

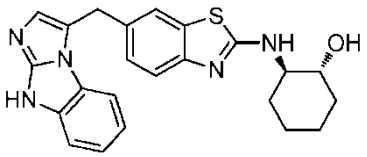
Preparación de la *O*-metiloxima de la 1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)etanona



La *O*-metiloxima de la 1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)etanona se obtuvo en forma de un polvo amarillo (23 mg, 59%) usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 202, sustituyendo el hidrocloruro de la hidroxilamina usada en el ejemplo 202 por el hidrocloruro de la *O*-metilhidroxilamina, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,78 (s ancho, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,50 (s ancho, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,85 - 1,93 (m, 1H), 1,54-1,69 (m, 2H), 1,09 - 1,35 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 450 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

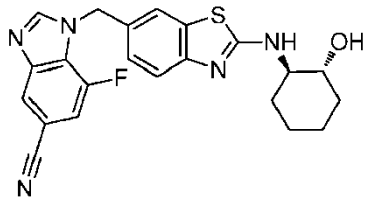
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((9*H*-benzo[*d*]imidazo[1,2-a]imidazol-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



El (1*R*,2*R*)-2-((6-((9H-benzo[d]imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (17 mg, 7%) se obtuvo en forma de un sólido usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 ejemplo 153, usando el 2-cloro-3-(2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal de la etapa 2 del ejemplo 153 y sustituyendo la 4-(2-metoxietoxi)piridin-2-amina usada en la etapa 3 del ejemplo 153 por la 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,66 (s ancho, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,35 (dd, *J* = 3,4, 7,9 Hz, 2H), 7,28 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,08 - 7,17 (m, 2H), 6,84 - 6,95 (m, 2H), 4,74 (s ancho, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,50 (s ancho, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,54 - 1,67 (m, 2H), 1,12 - 1,33 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 418 $(M+H)^+$.

Ejemplo 206

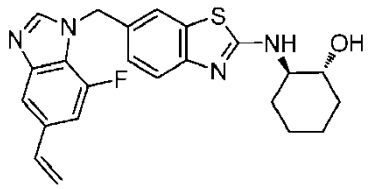
Preparación de 7-fluoro-1-((2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1H-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo



Una mezcla agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-7-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (150 mg, 0,316 mmol) del ejemplo 203, cianuro de zinc (111 mg, 0,948 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (35 mg, 0,0632 mmol) y DMF anhidra (2 ml) se purgó con una corriente de argón. A la mezcla se añadió paladio(trisdibencilidenacetona) (0) (29 mg, 0,0316 mmol) y la mezcla se calentó en un tubo herméticamente cerrado a 100ºC durante 6 h. La mezcla se enfrió y se añadieron cianuro de zinc (111 mg, 0,948 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (35 mg, 0,0632 mmol), y paladio(trisdibencilidenacetona) (0) (29 mg, 0,0316 mmol) adicionales, y se continuó calentando en un tubo herméticamente cerrado a 100ºC durante 15 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se purificó directamente por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el (7-fluoro-1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (2,6 mg, 2%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,63 *(d, J*= 11,1 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,29 *(d, J*= 8,1 Hz, 1H), 7,10 *(d, J*= 8,1 Hz, 1H), 5,5 (s, 2H), 4,77 (s ancho, 1H), 3,50 (m ancho, 1H), 3,30 (m ancho, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,55 - 1,67 (m, 2H), 1,12 - 1,32 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z 422 $(M+H)^+$.

Ejemplo 207

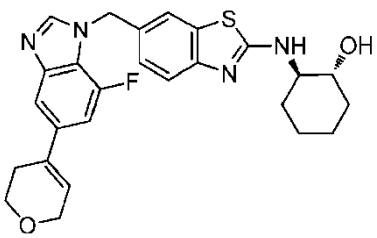
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-fluoro-5-vinil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Una mezcla agitada de (1R,2R)-2-((6-((5-bromo-7-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (150 mg, 0,316 mmol) del ejemplo 203, éster de pinacol del ácido vinilborónico (97 mg, 0,632 mmol), carbonato sódico (67 mg, 0,0632 mmol), 1,4-dioxano (2 ml), y agua (0,5 ml) se purgó con una corriente de argón. A la mezcla se añadió aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y DCM (35 mg, 0,0474 mmol) y la mezcla se calentó en un recipiente herméticamente cerrado a 100ºC durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se purificó directamente por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el (1R,2R)-2-((6-((7-fluoro-5-vinil-1H-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (23 mg, 17%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,23 - 7,31 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,79 (dd, *J* = 11,0, 17,6 Hz, 1H), 5,83 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,22 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,51 (m ancho, 1H), 3,30 (m ancho, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,55 - 1,67 (m, 2H), 1,14 - 1,32 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z 423 $(M+H)^+$.

Ejemplo 208

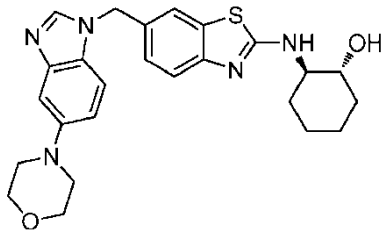
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-7-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Una mezcla agitada de (1R,2R)-2-((6-((5-bromo-7-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (150 mg, 0,316 mmol) del ejemplo 203, éster de pinacol del ácido 3,6-dihidro-2*H*-piran-4-borónico (133 mg, 0,632 mmol), carbonato sódico (67 mg, 0,0632 mmol), 1,4-dioxano (2 ml), y agua (0,5 ml) se purgó con una corriente de argón. A la mezcla se añadió aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y DCM (35 mg, 0,0474 mmol) y la mezcla se calentó en un recipiente herméticamente cerrado a 100ºC durante 3 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se purificó directamente por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-7-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (55 mg, 36%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 2H), 7,29 *(d, J* = 8,1 Hz, 1H), 7,21 *(d, J* = 13,0 Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,27 (m ancho, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,72 (d, *J* = 5 ,2 Hz, 1H), 4,21 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,81 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,51 (m ancho, 1H), 3,30 (m ancho, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,55 - 1,67 (m, 2H), 1,11 - 1,32 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z 479 $(M+H)^+$.

Ejemplo 209

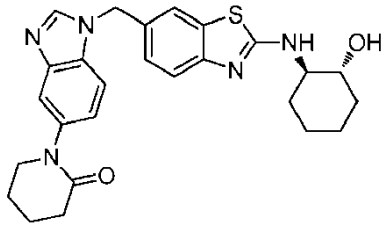
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-morfolino-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



El (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-morfolino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (10 mg, 7%) se obtuvo en forma de un sólido usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 97, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-yodo-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol del ejemplo 97 por el (1R,2R)-2-((6-((5-yodo-1H-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol de la etapa 5 del ejemplo 183. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (s ancho, 1H), 7,62 (s ancho, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (s ancho, 1H), 7,29 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,15 (d, *J*= 7,9 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,42 (s ancho, 1H), 3,70 - 3,81 (m, 4H), 3,52 (m, 1H), 3,41 (s ancho, 1H), 3,06 - 3,11 (m, 4H), 2,07 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,60 - 1,70 (m, 2H), 1,20 - 1,36 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 464 $(M+H)^+$.

Ejemplo 210

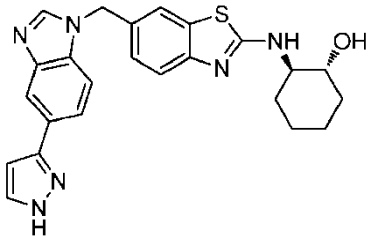
Preparación de 1-(1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)piperidin-2-ona



A una mezcla agitada de yoduro de cobre (23 mg, 0,12 mmol) y fosfato tripotásico (190 mg, 0,90 mmol) en DMSO (3 ml) se añadieron (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-yodo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (150 mg, 0,30 mmol) de la etapa 5 del ejemplo 183 y piperidin-2-ona (200 mg, 2,02 mmol). La mezcla se lavó por barrido con argón y se calentó en un recipiente herméticamente cerrado a 125ºC durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se filtró, y el filtrado se purificó directamente por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar la 1-(1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-Hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)piperidin-2-ona (3 mg, 7%) en forma de un sólido. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (s ancho, 1H), 7,69 (s ancho, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,62 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,51 (s ancho, 1H), 3,37 - 3,46 (m, 2H), 2,36 - 2,43 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,82 - 1,93 (m, 5H), 1,61 - 1,70 (m, 2H), 1,20 - 1,36 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z*476 $(M+H)^+$.

Ejemplo 211

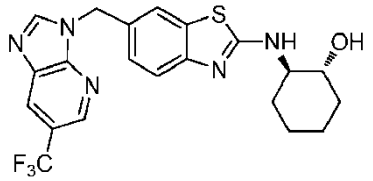
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



A una disolución agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-yodo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (100 mg, 0,20 mmol) de la etapa 5 del ejemplo 183 en DMF (2 ml) se añadieron ácido (1*H*-pirazol-3-il)borónico (90 mg, 0,80 mmol), $NaHO_3$ (100mg 1,2 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (28 mg, 0,04 mmol), y agua (0,4 ml). La mezcla se lavó por barrido con argón y se calentó en un recipiente herméticamente cerrado a 90ºC durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con una mezcla de agua y salmuera 1:1. Después las fases orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con de 100% de DCM a MeOH/DCM al 10% para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (4 mg, 5%) en forma de un sólido. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,92 (s ancho, 1H), 12,53 (s ancho, 1H), 8,29 (s ancho, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,58 - 7,74 (m, 3H), 7,53 *(d, J*= 7,9 Hz, 1H), 7,31 *(d, J*= 7,9 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,63 (s ancho, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,42 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,51 (s ancho, 1H), 3,41 (tt, *J* = 4,5, 8,8 Hz, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,90 *(d, J*= 11,8 Hz, 1H), 1,57 - 1,71 (m, 2H), 1,19 - 1,36 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 445 $(M+H)^+$.

Ejemplo 212

Preparación de (1R,2R)-2-((6-((6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Etapa 1: Una mezcla de 2-cloro-3-nitro-5-(trifluorometil)piridina (500 mg, 2,21 mmol), (2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metanamina de la etapa 4 del ejemplo 23 (583 mg, 2,76 mmol) y trietilamina (837 mg, 8,29 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc de 1:0 a 10:1 para dar la N-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina en forma de un sólido amarillo (150 mg, 84,7%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,46 (t, *J*= 1,8 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,66 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 4,95 (d, *J*= 6,6 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 401 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una mezcla de N-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (0,97 g, 2,42 mmol), HOAc (4 ml), y MeOH (4 ml) en DCM (30 ml) enfriada en un baño de hielo-agua se añadió lentamente zinc en polvo (1,6 g, 24,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con DCM y después se lavó con agua y disolución acuosa de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar la N^2-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piridina-2,3-diamina (0,89 g, 100%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,03 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,84 (s ancho, 1H), 4,78 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,29 (s ancho, 2H), 2,79 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 371 $(M+H)^+$.

Etapa 3: Una mezcla de N^2-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-5-(trifluorometil)piridina-2,3-diamina (0,89 g, 2,39 mmol), trietoximetano (30 ml) y HCOOH (0,6 g) se agitó a 90ºC durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc de 2:1 a 0:1 para dar el 2-(metiltio)-6-((6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol en forma de un sólido amarillo claro (0,77 g, 79,3%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 2,77 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 381 $(M+H)^+$.

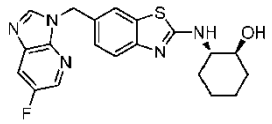
Etapa 4: Una mezcla de 2-(metiltio)-6-((6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol (200 mg, 0,53 mmol) y *m*-CPBA (114 mg, 0,66 mmol) en DCM (5 ml) se agitó en un baño de hielo-agua durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con disolución acuosa de $Na_2S_2O_3$, disolución acuosa de $NaHO_3$ y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el 2-(metilsulfinil)-6-((6-

(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol en forma de un sólido amarillo (180 mg, 87,8%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,91 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,06 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 397 (M+H)$^+$.

Etapa 5: Una mezcla de 2-(metilsulfinil)-6-((6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol (180 mg, 0,45 mmol), (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol (112 mg, 0,97 mmol) y DIEA (261 mg, 2 mmol) en DMA (2 ml) se agitó a 130ºC durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre $NaSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol en forma de un sólido amarillo (64 mg, 31,8%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,78 *(d, J*= 1,2 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 7. 8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,71 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,52-3,50 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,87-1,85 (m, 1H), 1,64-1,60 (m, 2H), 1,29-1,19 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 448 (M+H)$^+$.

Ejemplo 213

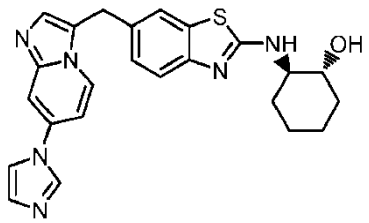
Preparación de (1*S*,2*S*)-2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



El (1*S*,2*S*)-2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol se sintetizó en forma de un polvo blanco (48 mg, 42%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 162, sustituyendo el hidrocloruro del (1*S*,2*R*)-2-aminociclohexanol usado en el ejemplo 162 por el (1*S*,2*S*)-2-aminociclohexanol. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,41 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 2,6, 9,5 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,22 (dd, *J* = 1,5, 8,4 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,72 (d, *J*= 5,2 Hz, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,57 - 1,65 (m, 2H), 1,15 - 1,29 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z*399 (M+H)$^+$.

Ejemplo 214

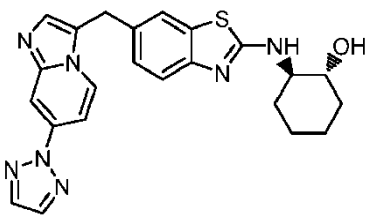
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(1H-imidazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



El (1R,2*R*)-2-((6-((7-(1H-imidazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (27 mg, 47%) se obtuvo en forma de un sólido marrón claro usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 141, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol y pirazol usados en el ejemplo 141 por el (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-yodoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol de la etapa 1 del ejemplo 167 y el imidazol, respectivamente. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (s ancho, 1H), 8,34 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,93 (s ancho, 1H), 7,90 *(d, J* = 7,4 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (s ancho, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,01 - 7,19 (m, 2H), 4,77 (s ancho, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,51 (s ancho, 1H), 3,31 - 3,34 (m, 2H), 2,04 (d, *J*= 11,8 Hz, 1H), 1,87 (d, *J*= 10,8 Hz, 1H), 1,53 - 1,70 (m, 2H), 1,06 - 1,36 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 445 (M+H)$^+$.

Ejemplo 215

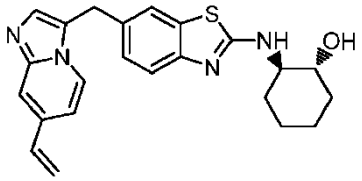
Preparación de (1R,2R)-2-((6-((7-(2H-1,2,3-triazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



El (1R,2R)-2-((6-((7-(2H-1,2,3-triazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (13 mg, 23%) se obtuvo en forma de un sólido marrón claro usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 141, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol y pirazol usados en el ejemplo 141 por el (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-yodoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol de la etapa 1 del ejemplo 167 y el 1,2,3-triazol, respectivamente. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 2,0, 7,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,77 (s ancho, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,51 (s ancho, 3H), 2,04 *(d, J*= 11,8 Hz, 1H), 1,87 *(d, J*= 11,3 Hz, 1H), 1,55 - 1,69 (m, 2H), 1,10 - 1,36 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 446 $(M+H)^+$.

Ejemplo 216

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol

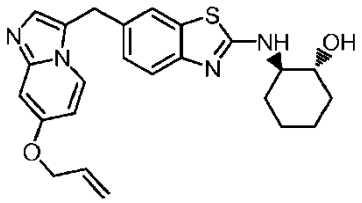


Etapa 1: La 4-vinilpiridin-2-amina bruta (200 mg) se obtuvo en forma de un sólido marrón claro usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 98, sustituyendo 4-yodopiridin-2-amina durante (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol usado en el ejemplo 98. LCMS (ESI) *m*/*z* 121 $(M+H)^+$.

Etapa 2: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (13 mg, 8%) se obtuvo en forma de un sólido marrón claro usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 117, sustituyendo el 2-aminoisonicotinonitrilo y 2-cloro-3-(2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal usado en el ejemplo 117 por la 4-vinilpiridin-2-amina de la etapa 1 de este ejemplo y el 2-cloro-3-(2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)propanal de la etapa 2 del ejemplo 153, respectivamente. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,13 (d, *J* = 5 ,9 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 10. 8, 17,7 Hz, 1H), 5 ,91 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H), 5 ,34 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,52 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 2,03 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 1,87 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 1,54 - 1,70 (m, 2H), 1,11 - 1,36 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 405 $(M+H)^+$.

Ejemplo 217

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(aliloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol

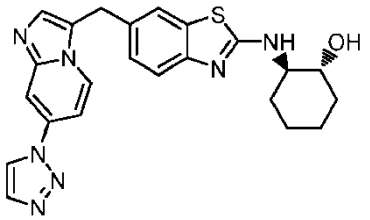


Etapa 1: A una disolución agitada de 2-aminopiridin-4-ol (500 mg, 4,5 mmol) en DMF (5 ml) a t.a. se añadió K_2CO_3 (940 mg, 6,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 20 min antes de añadir bromuro de alilo (393 µl, 4,5 mmol). La mezcla después se agitó a t.a. durante la noche y se calentó a 60ºC durante 2 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se repartió entre EtOAc y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos para dar la 4-(aliloxi)piridin-2-amina (110 mg, 16%) en forma de un sólido blanco. LCMS (ESI) *m*/*z* 151 $(M+H)^+$.

Etapa 2: El (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(aliloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (56 mg, 34%) se obtuvo en forma de un sólido marrón claro usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 117, sustituyendo el 2-aminoisonicotinonitrilo y 2-cloro-3-(2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal usado en el ejemplo 117 por la 4-(aliloxi)piridin-2-amina de la etapa 1 de este ejemplo y el 2-cloro-3-(2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)propanal de la etapa 2 del ejemplo 153, respectivamente. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, *J*= 7,4 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,26 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 2,5, 7,4 Hz, 1H), 5,96 - 6,10 (m, 1H), 5,42 (d, *J*= 17,2 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,75 (s ancho, 1H), 4,61 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,51 (s ancho, 2H), 2,04 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,87 - 1,94 (m, 1H), 1,55 - 1,69 (m, 2H), 1,11 - 1,36 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 435 $(M+H)^+$.

Ejemplo 218

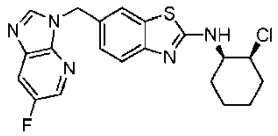
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



El (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (6 mg, 11%) se obtuvo en forma de un sólido marrón claro usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 141, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol y pirazol usados en el ejemplo 141 por el (1*R*,2*R*)-2-((6-((7-yodoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol de la etapa 1 del ejemplo 167 y el 1,2,3-triazol, respectivamente. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,55 (s ancho, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,83 (s ancho, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,50 (s ancho, 3H), 2,04 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,87 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 1,54 - 1,67 (m, 2H), 1,08 - 1,33 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 446 $(M+H)^+$.

Ejemplo 219

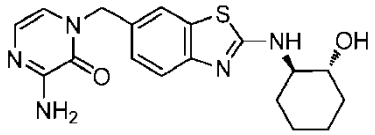
Preparación de *N*-((1*R*,2*S*)-2-clorociclohexil)-6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-amina



La *N*-((1*R*,2*S*)-2-clorociclohexil)-6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-amina se sintetizó en forma de un polvo blanco (6 mg, 2%) usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 198, sustituyendo el (1S,2*R*)-2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol usado en el ejemplo 198 por el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,24 *(d, J*= 8,4 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 2,6, 9,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J*= 1,4, 8,2 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,63 - 1,75 (m, 3H), 1,29 - 1,41 (m, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 416 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

Preparación de la sal de acetato de la 3-amino-1-((2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona



Etapa 1: A una mezcla agitada de yoduro sódico (4,89 g, 32,67 mmol) y 2-yodo-3-metoxipirazina (2,57 g, 10,89 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a t.a. se añadió cloruro de trimetilsililo (3,55 g, 32,67 mmol). La mezcla se calentó a 70ºC durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se repartió entre una mezcla de DCM, MeOH, y disolución acuosa de HCl 2 M. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con mezcla de DCM/MeOH adicional. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar la 3-yodopirazin-2(1H)-ona (1,21 g, 50%) en forma de un sólido marrón que no requería purificación adicional. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,54 (s ancho, 1H), 7,42 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H); LCMS (ESI) *m*/*z* 223 $(M+H)^+$.

Etapa 2: La 3-yodo-1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)pirazin-2(1H)-ona (1 g) se obtuvo en forma de un sólido marrón usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 2 del ejemplo 203, sustituyendo la *N*-(4-bromo-2-fluoro-6-nitrofenil)formamida usada en el ejemplo 203 por la 3-yodopirazin-2(1*H*)-ona de la etapa 1 de este ejemplo. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (s, 1H), 7,81 - 7,85 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 2,77 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 416 $(M+H)^+$.

Etapa 3: Una mezcla agitada de la 3-yodo-1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (750 mg, 1,81 mmol), amoniaco (disolución 7 M en MeOH, 2 ml, 14 mmol), y DMSO (1,5 ml), se calentó en un sintetizador de microondas Biotage a 150ºC durante 15 min. La mezcla se enfrió y se repartió entre EtOAc y una mezcla de agua y

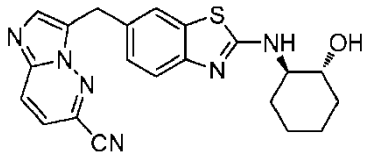
salmuera 1:1. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100% de DCM a MeOH en DCM al 2% para dar la 3-amino-1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (149 mg) en forma de un sólido amarillo, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 1,5, 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 6,65 - 6,67 (m ancho, 3H), 5,11 (s, 2H), 2,78 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 305 $(M+H)^+$.

Etapa 4: La 3-amino-1-((2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (84 mg, 54%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 4 del ejemplo 130, sustituyendo el 2-(metiltio)-6-((5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 130 por la 3-amino-1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona de la etapa 3 de este ejemplo. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 1,5, 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 5,19 (s, 2H), 3,07 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z 321 (M+H)+.

Etapa 5: La sal de acetato de la 3-amino-1-((2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (19 mg, 17%) se obtuvo en forma de un sólido usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 203, sustituyendo el 6-((5-bromo-7-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 130 por la 3-amino-1-((2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona de la etapa 4 de este ejemplo. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 6,60 - 6,80 (m, 3H), 4,99 (s, 2H), 3,20 - 3,60 (m, 4H), 2,04 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,57 - 1,67 (m, 2H), 1,12 - 1,33 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z 372 $(M+H)^+$.

Ejemplo 221

Preparación de 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6-carbonitrilo



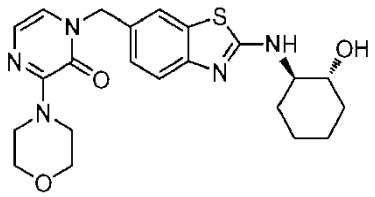
Etapa 1: Una mezcla agitada de 2-cloro-3-(2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal de la etapa 4 del ejemplo 117 (1,3 g, 4,8 mmol) y 6-aminopiridazina-3-carbonitrilo (0,8 g, 7,2 mmol) en 1-butanol (48 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a t.a. y se añadió agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3×60 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH de 50:1 a 20:1 para dar el 3-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6-carbonitrilo en forma de un sólido amarillo (0,7 g, 44%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,78 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 338 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una disolución de 3-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6-carbonitrilo (0,7 g, 2,1 mmol) en DCM (30 ml) a 0ºC se añadió lentamente *m*-CPBA (0,4 g, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 2 h, después se añadió disolución acuosa de Na_2SO_3 (25 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH de 50:1 a 20:1 para dar el 3-((2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6-carbonitrilo en forma de un sólido amarillo (0,7 g, 96%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,07 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 354 $(M+H)^+$.

Etapa 3: Una mezcla de 3-((2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)imidazo [1,2-*b*]piridazina-6-carbonitrilo (300 mg, 0,9 mmol), (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol (293 mg, 2,5 mmol) y DIEA (219 mg, 1,7 mmol) en NMP (16 ml) se agitó a 135ºC durante la noche. La mezcla se enfrió a t.a. y se añadió agua (40 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3× 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH de 50:1 a 20:1 para dar el 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6-carbonitrilo en forma de un sólido marrón (100 mg, 30%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,87-7,84 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 4,72 (d, *J*= 5,1 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,54-3,51 (m, 1H), 3,39-3,36 (m, 1H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,31-1,17 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 405 $(M+H)^+$.

Ejemplo comparativo

Preparación de 1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3-morfolinopirazin-2(1H)-ona



Etapa 1: Una mezcla de 2,3-dicloropirazina (894 mg, 6 mmol), morfolina (523 mg, 6 mmol) y DIEA (1,55 g, 12 mmol) en DMSO (8 ml) se agitó a 70ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3×20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa de HCl 2 N (30 ml), agua (2×30 ml) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar la 4-(3-cloropirazin-2-il)morfolina en forma de un sólido amarillo claro (1,01 g, 92,8%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 3,86 (t, *J* = 9,3 Hz, 4H), 3,45 (t, *J* = 9,6 Hz, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 200 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Una mezcla de 4-(3-cloropirazin-2-il)morfolina (894 mg, 6 mmol) y disolución acuosa de NaOH (13 ml, 52 mmol) en DMSO (18 ml) se agitó a 80ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3×20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar la 3-morfolinopirazin-2(1H)-ona en forma de un sólido amarillo claro (807 mg, 92,9%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,80 (s ancho, 1H), 7,05 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 3,84 (s, 8H). LCMS (ESI) *m*/*z* 182 $(M+H)^+$.

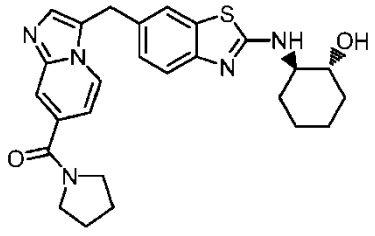
Etapa 3: A una disolución agitada de 3-morfolinopirazin-2(1H)-ona (317 mg, 1,75 mmol) en DMF (8 ml) a 0ºC se añadió NaH (60% en aceite mineral, 105 mg, 2,63 mmol). Después de agitar durante 20 min, se añadió gota a gota una disolución de 6-(clorometil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol (400 mg, 1,75 mmol) en DMF (2 ml), y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3× 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar la 1-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3-morfo linopirazin-2(1H)-ona en forma de un sólido amarillo claro (625 mg, 95,4%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz,1H), 7,71 (s, 1H), 7,36 (d, *J*= 6,6 Hz, 1H), 6,92 (d, *J*= 4,2 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,81 (s, 8H), 2,80 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 375 $(M+H)^+$.

Etapa 4: Una disolución de 1-((2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3-morfolinopirazin-2(1H)-ona (752 mg, 2,0 mmol) y *m*-CPBA (449 mg, 2,6 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a 0ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se lavó con disolución acuosa de $Na_2S_2O_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 1:3 para dar la 1-((2-(metilsulfinil)benzo[d]tiazol-6-il) metil)-3-morfolinopirazin-2(1H)-ona en forma de un sólido amarillo claro (430 mg, 55,1%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,65 (s, 8H), 3,07 (s, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 391 $(M+H)^+$.

Etapa 5: Una mezcla de 1-((2-(metilsulfinil)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3-morfolinopirazin-2(1H)-ona (250 mg, 0,64 mmol), (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol (221 mg, 1,92 mmol) y DIEA (248 mg, 1,92 mmol) en DMA (6,6 ml) se agitó a 130ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se vertió en agua (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3×100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 1:5 para dar la 1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3-morfolinopirazin-2(1H)-ona en forma de un sólido amarillo claro (120 mg, 26,5%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz,1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 4,8 Hz,1H), 5,01 (s, 2H), 4,72 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,65 (s, 8H), 3,55-3,52 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 1H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,63-1,62 (m, 2H), 1,30-1,22 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 442 $(M+H)^+$.

Ejemplo 223

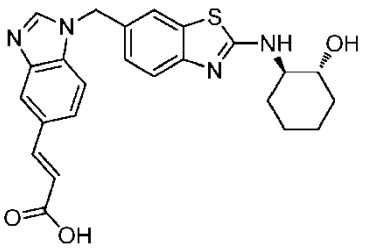
Preparación de (3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)(pirrolidin-1-il)metanona



La (3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)(pirrolidin-1-il)metanona (65 mg, 46%) se obtuvo en forma de un sólido marrón claro usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 117, sustituyendo el 2-aminoisonicotinonitrilo y 2-cloro-3-(2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)propanal usados en el ejemplo 117 por la (2-aminopiridin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona y 2-cloro-3-(2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)propanal de la etapa 2 del ejemplo 153, respectivamente. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,31 (s ancho, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,78 (s ancho, 1H), 4,88 (s ancho, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,43 - 3,58 (m, 6H), 2,04 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,76 - 1,94 (m, 5H), 1,57 - 1,68 (m, 2H), 1,10 - 1,27 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 476 (M+H)$^+$.

Ejemplo 224

Preparación de ácido (*E*)-3-(1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[d]imi*d*azol-5-il)acrílico

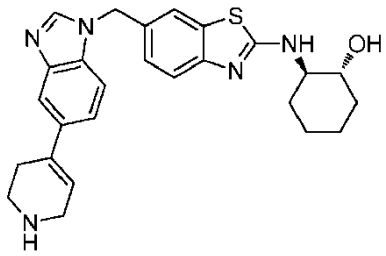


Etapa 1: A una disolución agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-yodo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (150 mg, 0,30 mmol) de la etapa 5 del ejemplo 183 en DMF (2 ml) se añadieron acrilato de etilo (0,036 ml, 0,33 mmol), acetato de paladio(II) (7 mg 0,03 mmol), y trietilamina (0,088 ml, 0,63 mmol). La mezcla se lavó por barrido con argón y se calentó en un recipiente herméticamente cerrado a 120ºC durante 3 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa separada se extrajo dos veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con una mezcla de agua y salmuera 1:1, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el (*E*)-3-(1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)acrilato de etilo (187 mg) en forma de un sólido. El producto se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS (ESI) *m*/*z* 477 (M+H)$^+$.

Etapa 2: A una disolución agitada de (*E*)-3-(1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)acrilato de etilo de la etapa previa en THF (2 ml) se añadió disolución acuosa de LiOH 1 M (2 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 48 h. La mezcla después se acidificó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó directamente por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el ácido (*E*)-3-(1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)acrílico en forma de un sólido (22 mg, 16%). RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 1H), 7,90 - 8,01 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,5 (s, 2H), 7,29 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 1,2, 8,1 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,73 (s ancho, 1H), 3,47-3,57 (m ancho, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,55 - 1,67 (m, 2H), 1,12 - 1,32 (m, 4H). LCMS (ESI) *m*/*z* 449 (M+H)$^+$.

Ejemplo 225

Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



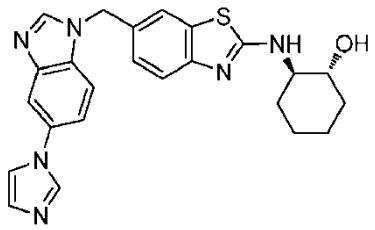
Etapa 1: A una disolución agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-yodo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (100 mg, 0,20 mmol) de la etapa 5 del ejemplo 183 en DMF (2 ml) se añadieron éster de pinacol del ácido N-Boc-1,2,5,6-tetrahidropiridina-4-borónico (93 mg, 0,30 mmol), carbonato potásico (55 mg 0,40 mmol), cloruro de bis-trifenilfosfinapaladio (II) (6,3 mg, 0,009 mmol), y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (5 mg, 0,009 mmol). La mezcla se lavó por barrido con argón y se calentó en un recipiente herméticamente cerrado a 80ºC durante 15 h. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Varian Pursuit

XRs-Diphenyl como la fase estacionaria para dar el 4-(1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo de en forma de un sólido (35 mg, 31%). RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 7,97 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 1,2, 8,1 Hz, 1H), 6,09 (s ancho, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,75 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 3,98 (s ancho, 2H), 3,46 - 3,59 (m, 4H), 3,36-3,42 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,56 - 1,67 (m, 2H), 1,38 - 1,48 (m, 9H), 1,13 - 1,32 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 560 (M+H)$^+$.

Etapa 2: A una disolución agitada de 4-(1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc-butilo* (30 mg, 0,05 mmol) de la etapa previa en DCM (3 ml) a 0ºC se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,3 ml), y la mezcla se agitó a 0ºC durante 5 min. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% HOAc) y CH_3CN (0,05% HOAc) como la fase móvil y columna Phenomenex Luna C-18 como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol en forma de un sólido (1,38 mg, 5%), RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,62 (d, *J*= 5,9 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 1,2, 8,1 Hz, 1H), 6,14 (s ancho, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,47-3,57 (m ancho, 2H), 2,94 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,40 (s ancho, 2H), 2,02 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,85-1,87 (m, 6H), 1,57 - 1,66 (m, 2H), 1,12 - 1,30 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 460 (M+H)$^+$.

Ejemplo 226

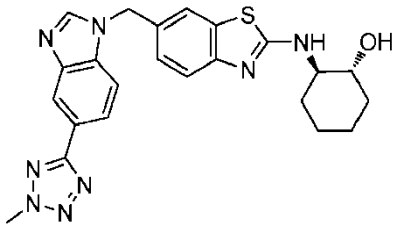
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(1*H*-imidazol-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



Una mezcla agitada de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-yodo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (250 mg, 0,50 mmol) de la etapa 5 del ejemplo 183, imidazol (80 mg, 1,18 mmol), carbonato potásico (82 mg, 0,59 mmol), *trans*-*N*,*N*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (9 mg, 0,063 mmol), yoduro de cobre (I) (30 mg, 0,158 mmol) y DMF (2 ml) se calentó a 120ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con DCM:MeOH 20:1, para dar el (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(1*H*-imidazol-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (78 mg, 35%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91 - 7,96 (m, 2H), 7,72 - 7,86 (m, 3H), 7,47 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,30 *(d, J*= 8,1 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,71 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,60 - 1,80 (m, 2H), 1,15 - 1,28 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 445 (M+H)$^+$.

Ejemplo 227

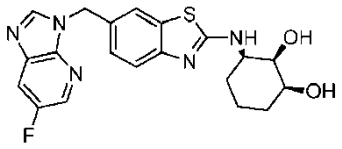
Preparación de (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol



El (1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol (18 mg, 18%) se obtuvo en forma de un sólido usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 203, sustituyendo el 6-((5-bromo-7-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 203 por el 6-((5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol de la etapa 6 del ejemplo 236. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,91-7,97 (m, 2H), 7,68 - 7,76 (m, 2H), 7,21 - 7,32 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 4,72 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,60-1,80 (m, 2H), 1,15 - 1,28 (m, 4H); LCMS (ESI) *m*/*z* 461 (M+H)$^+$.

Ejemplo 228

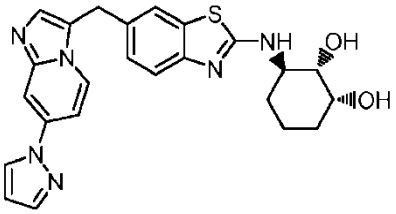
Preparación de (1*S*,2*R*,3*R*)-3-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol



A una mezcla agitada de NMO en *terc*-butanol (5 ml), THF (1,5 ml), H_2O (0,5 ml), y una disolución de OsO_4 en H_2O al 4% en peso (10 µl, 0,3 mmol) a t.a. se añadió en porciones (*R*)-*N*-(ciclohex-2-en-1-il)-6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-amina (142 mg, 0,4 mmol) del ejemplo 176. Después la mezcla se agitó a t.a. durante 18 h, se repartió entre EtOAc (200 ml) y disolución acuosa de K_2CO_3 0,5 M (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó dos veces por HPLC de fase inversa preparativa eluyendo con una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar el (1*S*,2*R*,3*R*)-3-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol (7 mg, 2%) en forma de un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,07 (dd, *J* = 2,6, 9,5 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,66 *(d, J*= 1,2 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 1,6, 8,2 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,45 - 4,70 (m, 2H), 3,88 (s ancho, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 1,40 - 1,62 (m, 5H), 1,25 (m, 1H); LCMS (ESI) *m*/*z* 414 $(M+H)^+$.

Ejemplo 229

Preparación de (1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((7-(1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol



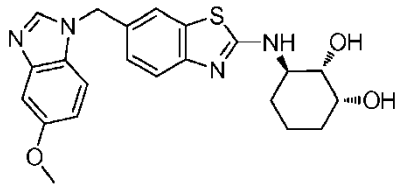
Etapa 1: Un recipiente de reacción de 20 ml se cargó con 4-yodopiridin-2-amina (1,5 g, 6,8 mmol) y 1H-pirazol (4,0 g, 58,9 mmol). Se añadieron ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y 1,4-dioxano (1,5 ml), y el recipiente de reacción se cerró herméticamente. La mezcla se irradió en un horno de microondas a 120ºC durante 45 min y después a 130ºC durante 60 min. La mezcla se enfrió a t.a. y después se añadieron éter dietílico (6 ml) y etanol (3 ml). La mezcla trató por ultrasonidos durante 10 min, y el sólido se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico y n-hexano para dar el hidrocloruro de 4-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-amina (1,2 g, 90%) en forma de un sólido blanco. LCMS (ESI) *m*/*z* 161 $(M+H)^+$.

Etapa 2: El 6-((7-(1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol (176 mg, 63%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 117, sustituyendo el 2-aminoisonicotinonitrilo usado en el ejemplo 117 por el hidrocloruro de 4-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-amina de la etapa 1 de este ejemplo, y añadiendo $NaHCO_3$ a la mezcla de reacción. LCMS (ESI) *m*/*z* 378 $(M+H)^+$.

Etapa 3: El (1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((7-(1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol (25 mg, 12%) se obtuvo en forma de un sólido marrón claro usando procedimientos análogos a los descritos en las etapas 7-8 del ejemplo 117, sustituyendo el 3-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carbonitrilo usado en la etapa 7 del ejemplo 117 por el 6-((7-(1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol, y sustituyendo el 3-((2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carbonitrilo y (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol usados en la etapa 8 del ejemplo 117 por el producto de esa reacción y el hidrocloruro de (1*R*,2*S*,3*R*)-3-aminociclohexano-1,2-diol, respectivamente. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,53 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,93 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 3,80 (s ancho, 1H), 3,37 - 3,45 (m, 1H), 1,92 (dd, *J* = 3,4, 11,8 Hz, 1H), 1,65 (dd, *J* = 5,2, 16,5 Hz, 1H), 1,51 - 1,61 (m, 1H), 1,32 - 1,48 (m, 2H), 1,14 - 1,29 (m, 1H). LCMS (ESI) *m*/*z* 461 $(M+H)^+$.

Ejemplo 230

Preparación de (1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol



Etapa 1: La 4-metoxi-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina (5,2 g, 92%) se obtuvo en forma de un sólido rojo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 1 del ejemplo 127, sustituyendo la 4-metil-2-nitroanilina usada en el ejemplo 127 por la 4-metoxi-2-nitroanilina. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 9,4, 3,1 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,77 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 362 $(M+H)^+$.

Etapa 2: La 4-metoxi-N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina (4 g, 84%) se obtuvo en forma de un aceite usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 2 del ejemplo 129, sustituyendo la 4-fluoro-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina usada en el ejemplo 129 por la 4-metoxi-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-2-nitroanilina de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 332 $(M+H)^+$.

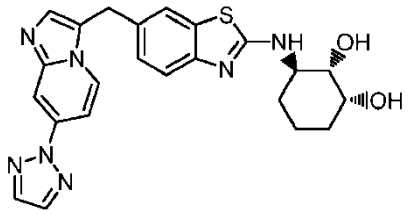
Etapa 3: El 6-((5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (1,12 g, 27%) se obtuvo en forma de un sólido usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 del ejemplo 129, sustituyendo la 4-fluoro-N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina usada en el ejemplo 129 por la 4-metoxi-N^1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)benceno-1,2-diamina de la etapa previa. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 7,97 (d, *J*= 1,2 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38 - 7,41 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,76 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 342 $(M+H)^+$.

Etapa 4: El 6-((5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (986 mg, 84%) se obtuvo en forma de un sólido usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 4 del ejemplo 129, sustituyendo el 6-((5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 129 por el 6-((5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol de la etapa previa. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,05 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 358 $(M+H)^+$.

Etapa 5: El (1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol (53 mg, 15%) se obtuvo en forma de un sólido usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 232, sustituyendo el 6-((5-yodo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol del ejemplo 232 por el 6-((5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol, preparado como se describe en la etapa previa. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,13 - 7,20 (m, 2H), 6,82 (dd, *J* = 2,1, 8,7 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,52 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 1,91 (dd, *J* = 3,8, 12,4 Hz, 1H), 1,51 - 1,70 (m, 2H), 1,32 - 1,45 (m, 2H), 1,20 (m, 1H); LCMS (ESI) *m*/*z* 425 $(M+H)^+$.

Ejemplo 231

Preparación de (1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((7-(2H-1,2,3-triazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol



Etapa 1: La 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-amina (370 mg, 39%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 141, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol y pirazol usados en el ejemplo 141 por la 4-yodopiridin-2-amina y el 1,2,3-triazol, respectivamente. LCMS (ESI) *m*/*z* 162 $(M+H)^+$.

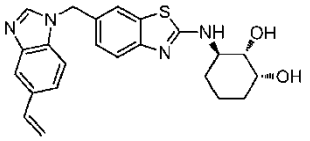
Etapa 2: El 6-((7-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol (87 mg, 31%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 117, sustituyendo el 2-aminoisonicotinonitrilo usado en el ejemplo 117 por la 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-amina de la etapa 1 de este ejemplo, y añadiendo $NaHCO_3$ a la mezcla de reacción. LCMS (ESI) *m*/*z* 379 $(M+H)^+$.

Etapa 3: El (1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((7-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol (35 mg, 33%) se obtuvo en forma de un sólido marrón claro usando procedimientos

análogos a los descritos en las etapas 7-8 del ejemplo 117, sustituyendo el 3-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carbonitrilo usando en la etapa 7 del ejemplo 117 por el 6-((7-(2H-1,2,3-triazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol de la etapa 2 de este ejemplo, y sustituyendo el 3-((2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carbonitrilo y (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol usados en la etapa 8 del ejemplo 117 por el producto de esa reacción y el hidrocloruro de (1*R*,2*S*,3*R*)-3-aminociclohexano-1,2-diol, respectivamente. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 2,0, 7,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,49 - 4,69 (m, 1H), 4,43 (s ancho, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,93 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 3,80 (s ancho, 1H), 3,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 1,92 (dd, *J* = 3,9, 12,3 Hz, 1H), 1,66 (dd, *J* = 5,4, 10,8 Hz, 1H), 1,51 - 1,61 (m, 1H), 1,31-1,48 (m, 2H), 1,12 - 1,29 (m, 1H). LCMS (ESI) *m*/*z* 461 (M+H)$^+$.

Ejemplo 232

Preparación de (1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((5-vinil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol



Etapa 1: La *N*-(4-yodo-2-nitrofenil)formamida se sintetizó en forma de un sólido negro (7,4 g, 71%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 1 del ejemplo 162, sustituyendo la 5-fluoro-3-nitropiridin-2-amina usada en el ejemplo 162 por la 4-yodo-2-nitroanilina. LCMS (ESI) *m*/*z* 293 (M+H)$^+$.

Etapa 2: La *N*-(4-yodo-2-nitrofenil)-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)formamida se sintetizó en forma de un sólido marrón (9,7 g, 82%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 del ejemplo 47, sustituyendo el 5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol usado en el ejemplo 47 por la *N*-(4-yodo-2-nitrofenil)formamida de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 486 (M+H)$^+$.

Etapa 3: Una mezcla agitada de *N*-(4-yodo-2-nitrofenil)-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)formamida y hierro en polvo (16,7 g, 20 mmol) en EtOH (140 ml) y HOAc (60 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc (200 ml) y disolución acuosa de Na_2CO_3 0,5 M (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó más con salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el 6-((5-yodo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol (5,9 g, 68%) en forma de un sólido amarillo que no requería purificación adicional. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 1,4, 8,5 Hz, 1H), 7,37 - 7,43 (m, 2H), 5,60 (s, 2H), 2,76 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 438 (M+H)$^+$.

Etapa 4: El 6-((5-yodo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol se sintetizó en forma de una espuma blanca (2,9 g, 94%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36 por el 6-((5-yodo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol de la etapa previa. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 - 8,10 (m, 2H), 7,56 (dd, *J*= 1,4, 8,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,05 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 454 (M+H)$^+$.

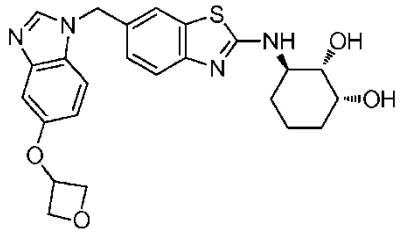
Etapa 5: A una suspensión de 6-((5-yodo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol (350 mg, 0,8 mmol) y el hidrocloruro de (1R,2S,3R)-3-aminociclohexano-1,2-diol (258 mg, 1,6 mmol), preparado como describen Gauthier Errasti, et al, *Org. Lett*. 2009, 13, 2912-2915, en DMA anhidra (1,5 ml) se añadió DIEA (402 µl, 2,4 mmol). La mezcla se calentó en un tubo herméticamente cerrado a 120ºC durante 15 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se repartió entre EtOAc (150 ml) y disolución acuosa de K_2CO_3 0,5 M (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM al 5% para dar el (1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((5-yodo-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol (127 mg, 32%) en forma de un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m*/*z* 521 (M+H)$^+$.

Etapa 6: Una suspensión de (1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((5-yodo-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol (120 mg, 0,2 mmol), éster de pinacol del ácido vinilborónico (71 mg, 0,5 mmol), y K_2CO_3 (64 mg, 0,5 mmol) en dioxano:agua 6:1 (3,5 ml) se purgó con argón durante 5 min. Se añadió [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (19 mg, 0,02 mmol) a la mezcla, la mezcla se purgó con argón durante 5 min adicionales y después se calentó en un tubo herméticamente cerrado a 100ºC durante 6 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se repartió entre EtOAc (150 ml) y disolución acuosa de K_2CO_3 0,5 M (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar el compuesto casi puro. Este se purificó más por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo de forma isocrática con MeOH en CH_2Cl_2 al 5%, para dar el (1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((5-vinil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-

il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol (5 mg, 5%) en forma de un polvo blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,28 (s ancho, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,41 - 7,43 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,81 - 6,86 (m, 2H), 5,76 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,19 (d, *J*= 11,1 Hz, 1H), 3,99 - 4,02 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,72 - 1,85 (m, 2H), 1,48 - 1,55 (m, 2H), 1,28 - 1,39 (m, 2H); LCMS (ESI) *m*/*z* 421 $(M+H)^+$.

Ejemplo 233

Preparación de (1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((5-(oxetan-3-iloxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol



Etapa 1: A una disolución agitada de 4-amino-3-nitrofenol (1,37 g, 8,91 mmol) en DMF (15 ml) a t.a. se añadió carbonato de cesio (5,79 g, 17,82 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió bencenosulfonato de oxetan-3-il-4-metilo (3,05 g, 13,36 mmol) y la mezcla se calentó a 80ºC durante 6 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó por trituración con éter dietílico para dar la 2-nitro-4-(oxetan-3-iloxi)anilina (1,33 g, 71%) en forma de un sólido marrón. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,29 (s ancho, 2H), 7,15 (dd, *J* = 9,2, 3,0 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,24 (quintete, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,87 - 4,93 (m, 2H), 4,51 - 4,53 (m, 2H); LCMS (ESI) *m*/*z* 211 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Una mezcla agitada de anhídrido acético (15 ml, 161 mmol) y ácido fórmico (6 ml, 161 mmol) se calentó a 60ºC durante 5 h. La mezcla se enfrió a t.a., después se añadió 2-nitro-4-(oxetan-3-iloxi)anilina (1,69 g, 8,02 mmol) y la mezcla se calentó a 70ºC durante 15 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos al 20% a 100% de EtOAc para dar la *N*-(2-nitro-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)formamida (967 mg, 51 %) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s ancho, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 5,38 (quintete, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,92 - 4,94 (m, 2H), 4,53 - 4,56 (m, 2H).

Etapa 3: La *N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-*N*-(2-nitro-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)formamida (1,71 g) se obtuvo en forma de un aceite usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 2 del ejemplo 203, sustituyendo la *N*-(4-bromo-2-fluoro-6-nitrofenil)formamida usada en el ejemplo 203 por la *N*-(2-nitro-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)formamida de la etapa 2 de este ejemplo. LCMS (ESI) *m*/*z* 432 $(M+H)^+$.

Etapa 4: El 2-(metiltio)-6-((5-(oxetan-3-iloxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol (640 mg, 41% a partir de *N*-(2-nitro-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)formamida) se obtuvo en forma de un sólido usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 del ejemplo 203, sustituyendo la *N*-(4-bromo-2-fluoro-6-nitrofenil)-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)formamida usada en el ejemplo 203 por la *N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-*N*-(2-nitro-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)formamida de la etapa previa. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,27 (quintete, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,91 - 4,94 (m, 2H), 4,53 - 4,55 (m, 2H), 2,76 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 384 $(M+H)^+$.

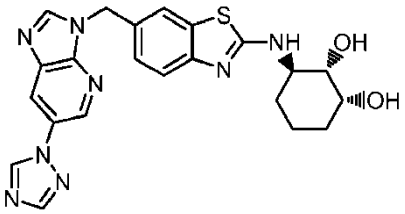
Etapa 5: El 2-(metilsulfinil)-6-((5-(oxetan-3-iloxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol (496 mg, 74%) se obtuvo en forma de un sólido blanco usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 4 del ejemplo 130, sustituyendo el 2-(metiltio)-6-((5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 130 por el 2-(metiltio)-6-((5-(oxetan-3-iloxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol de la etapa previa. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,07 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,80 (m, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,27 (quintete, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,92 - 4,95 (m, 2H), 4,52 - 4,55 (m, 2H), 3,05 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z 400 (M+H)+.

Etapa 6: El (1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((5-(oxetan-3-iloxi)-1H-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol (68 mg, 12%) se obtuvo en forma de un sólido usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 5 del ejemplo 232, sustituyendo el 6-((5-yodo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 232 por el 2-(metilsulfinil)-6-((5-(oxetan-3-iloxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol de la etapa previa. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,28 *(d, J* = 8,2 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz,

1H), 5,41 (s, 2H), 5,27 (quintete, *J*= 5,2 Hz, 1H), 4,91 - 4,94 (m, 2H), 4,51 - 4,54 (m, 2H), 4,43 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 3,92 (m ancho, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,54 - 1,67 (m, 2H), 1,34 - 1,42 (m, 2H), 1,21 (m, 1H); LCMS (ESI) *m*/*z* 467 $(M+H)^+$.

Ejemplo 234

Preparación de (1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol

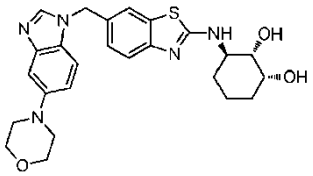


Etapa 1: El 6-((6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol (108 mg, 19%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 141, sustituyendo el (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol y pirazol usados en el ejemplo 141 por el 6-((6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol, preparado como un producto intermedio en la etapa 2 del ejemplo 96, y el 1,2,4-triazol, respectivamente. LCMS (ESI) *m*/*z* 380 $(M+H)^+$.

Etapa 2: El (1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol (53 mg, 41%) se obtuvo en forma de un sólido amarillo usando procedimientos análogos a los descritos en las etapas 7-8 del ejemplo 117, sustituyendo el 3-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carbonitrilo usado en la etapa 7 del ejemplo 117 por el 6-((6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol de la etapa 1 de este ejemplo, y sustituyendo el 3-((2-(metilsulfinil)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carbonitrilo y (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol usados en la etapa 8 del ejemplo 117 por el producto de esa reacción y el hidrocloruro de (1*R*,2*S*,3*R*)-3-aminociclohexano-1,2-diol, respectivamente. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,30 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 1H), 7,20 - 7,27 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,44 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,93 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,79 (s ancho, 1H), 3,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 1,92 (dd, *J* = 3,4, 12,8 Hz, 1H), 1,61 - 1,71 (m, 1H), 1,50 - 1,61 (m, 1H), 1,30 - 1,47 (m, 2H), 1,12 - 1,29 (m, 1H). LCMS (ESI) *m*/*z* 463 $(M+H)^+$.

Ejemplo 235

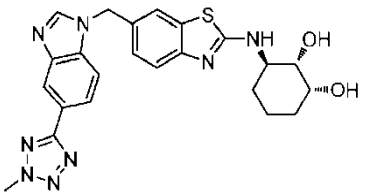
Preparación de (1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((5-morfolino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol



Una suspensión de (1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((5-yodo-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol (262 mg, 0,5 mmol) de la etapa 5 del ejemplo 232, morfolina (264 µl, 3,0 mmol), L-prolina (23 mg, 0,2 mmol), y K_2CO_3 (209 mg, 1,5 mmol) en DMSO (2,0 ml) se purgó con argón durante 5 min. Se añadió yoduro de cobre (I) (19 mg, 0,02 mmol), y la mezcla se purgó durante 5 min adicionales, después se calentó en un tubo herméticamente cerrado a 110ºC durante 2 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se filtró a través de Celite, y el filtrado se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria, seguido de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en CH_2Cl_2 al 5% para dar el (1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((5-morfolino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol (2 mg, 1%) en forma de un polvo blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,19 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 2H), 7,05 (dd, *J*= 2,0, 8,9 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,95 - 4,06 (m, 2H), 3,80 - 3,88 (m, 4H), 3,50 (dd, *J*= 2,6, 9,2 Hz, 1H), 3,06 - 3,14 (m, 4H), 2,09 (m, 1H), 1,77 - 1,86 (m, 2H), 1,48 - 1,53 (m, 2H), 1,33 (m, 1H); LCMS (ESI) *m*/*z* 480 $(M+H)^+$.

Ejemplo 236

Preparación de (1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol



Etapa 1: La *N*-(4-ciano-2-nitrofenil)formamida se sintetizó en forma de un sólido blanco (4,8 g, 100%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 1 del ejemplo 162, sustituyendo la 5-fluoro-3-nitropiridin-2-amina usada en el ejemplo 162 por la 4-ciano-2-nitroanilina. LCMS (ESI) *m*/*z* 192 $(M+H)^+$.

Etapa 2: La *N*-(4-ciano-2-nitrofenil)-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)formamida se sintetizó en forma de una espuma amarilla (920 mg, 92%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 del ejemplo 47, sustituyendo el 5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol usado en el ejemplo 47 por la *N*-(4-ciano-2-nitrofenil)formamida de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 385 $(M+H)^+$.

Etapa 3: El 1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo se sintetizó en forma de un sólido blanco (694 mg, 86%) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 3 del ejemplo 232, sustituyendo la *N*-(4-yodo-2-nitrofenil)-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)formamida usada en el ejemplo 232 por la *N*-(4-ciano-2-nitrofenil)-*N*-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)formamida de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 337 $(M+H)^+$.

Etapa 4: Una suspensión de 1-((2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (694 mg, 2,1 mmol), azida sódica (403 mg, 6,3 mmol), y cloruro amónico (331 mg, 6,3 mmol) en DMF (3 ml) se calentó en un tubo herméticamente cerrado a 125ºC durante 15 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se formó un precipitado. El sólido se recogió por filtración para dar el 6-((5-(2*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol (796 mg, 100%) en forma de un sólido amarillo que no requería purificación adicional. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (dd, *J* = 1,0,8,4 Hz, 1H), 7,81 *(d, J* = 8,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J*= 1,4, 8,5 Hz, 1H), 7,15 - 7,30 (s ancho, 2H), 5,60 (s, 2H), 2,76 (s, 3H); LCMS (ESI) *m*/*z* 380 $(M+H)^+$.

Etapa 5: A una mezcla agitada de 6-((5-(2*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol (796 mg, 2,1 mmol), Cs_2CO_3 (673 mg, 2,1 mmol), y DMF (10 ml) se añadió yodometano (129 µl, 2,1 mmol). La mezcla se calentó a 60ºC durante 6 h. Se añadió yodometano (30 µl, 0,5 mmol) adicional y la mezcla se agitó a 60ºC durante 4 h adicionales. La mezcla se enfrió a t.a. y se repartió entre EtOAc (200 ml) y disolución acuosa de Na_2CO_3 0,5 M (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con MeOH en CH_2Cl_2 al 2%, para dar el 6-((5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol (318 mg, 39%) en forma de un sólido blanco. La regioquímica de la alquilación se determinó por experimento de efecto nuclear Overhauser (NOE) bidimensional. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (dd, *J* = 1,0, 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,41 (s, 3H), 2,76 (s, 3H); LCMS (ESI)*m*/*z* 394 $(M+H)^+$.

Etapa 6: El 6-((5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]tiazol se sintetizó en forma de una espuma blanca (390 mg) usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa 6 del ejemplo 36, sustituyendo el 6-((4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[*d*]tiazol usado en el ejemplo 36 por el 6-((5-(2-mcthyl-2*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metiltio)benzo[d]tiazol de la etapa previa. LCMS (ESI) *m*/*z* 410 $(M+H)^+$.

Etapa 7: A una suspensión de 6-((5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-2-(metilsulfinil)benzo[d]tiazol (330 mg, 0,8 mmol) e hidrocloruro de (1*R*,2*S*,3*R*)-3-aminociclohexano-1,2-diol (391 mg, 2,4 mmol), preparado como se describe en Gauthier Errasti, et al, *Org. Lett*. 2009, 13, 2912-2915, en NMP anhidro (3,0 ml) se añadió DIEA (703 µl, 4,0 mmol). La mezcla se calentó en un tubo herméticamente cerrado a 120ºC durante 15 h. Se añadieron hidrocloruro de (1*R*,2*S*,3*R*)-3-aminociclohexano-1,2-diol (258 mg, 1,6 mmol) y DIEA (703 µl, 4,0 mmol) adicionales, y la mezcla se calentó a 140ºC durante 15 h más. La mezcla se enfrió a t.a. y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando una mezcla de agua (5% de CH_3CN, 0,05% de HCOOH) y CH_3CN (0,05% de HCOOH) como la fase móvil y columna Varian Pursuit XRs C18 como la fase estacionaria para dar el (1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol (37 mg, 10%) en forma de un polvo blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,90 - 7,98 (m, 2H), 7,74 *(d, J*= 8,4 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,23 (dd, *J* = 1,5, 8,4 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,41 (s, 3H), 3,93 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,52 - 1,69 (m, 3H), 1,32 - 1,44 (m, 2H), 1,15 - 1,25 (m, 2H); LCMS (ESI) *m*/*z* 477 $(M+H)^+$.

Ejemplo 237

Ensayo de proliferación de células M-NFS-60

Los compuestos descritos en la presente memoria se ensayaron en un ensayo de proliferación de células M-NFS-60 para determinar su potencia celular contra el CSF1R. M-NFS-60 son células monocíticas de ratón que dependen de la unión del ligando M-CSF a su receptor, CSF1R, para proliferar. La inhibición de la actividad de quinasa de CSF1R producirá menor crecimiento y/o muerte celular. Este ensayo evalúa la potencia de los compuestos como inhibidores de CSF1R midiendo la reducción del reactivo azul Alamar por las células viables.

El día uno del experimento, las células M-NFS-60 se mantuvieron en medio completo RPMI (Omega Scientific) más FBS al 10% complementado con M-CSF 20 ng/ml (R&D Systems). Placas de fondo plano, tratadas con TC, de 96 pocillos se sembraron con 10.000 células/pocillo con un volumen de 100 µl por pocillo. Las células se cultivaron durante la noche a 37ºC con 5% de CO_2.

El día dos, se añadieron los compuestos a las células en 9 concentraciones diferentes, con intervalos semilogarítmicos junto con un compuesto de referencia de control que servía como un control positivo. La concentración final de DMSO se mantuvo al 5% para un volumen final de 200 µl. Los compuestos se dejaron incubar con las células durante 72 horas a 37ºC con 5% de CO_2.

El día cinco del experimento, se añadieron 40 µl de azul Alamar a cada pocillo y se dejaron incubar durante 3 horas. Se leyó la fluorescencia de azul Alamar usando el programa SoftMax Pro a 560 nm (excitación) y 590 nm (emisión). Las CI_{50} se generaron como una media de duplicados y representa la concentración del compuesto de ensayo que logra 50% de inhibición de la proliferación celular comparado con el control.

En una realización, se encontró que los compuestos proporcionados en la presente memoria tenían CI_{50} de aproximadamente o menos de aproximadamente 5, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,1, 0,05 o 0,01 µM. En otra realización, se encontró que los compuestos proporcionados en la presente memoria tenían actividad con CI50 de aproximadamente o menos de aproximadamente 2000, 1000, 500, 300, 100, 50, 40, 30 o 20 nM. En otra realización, se encontró que los compuestos proporcionados en la presente memoria tenían actividad de CI50 menor aproximadamente 200 o 100 nM.

Ejemplo 238

Ensayo MSD de fosforilación de CSF1R de HEK293

Los compuestos descritos en la presente memoria se ensayaron en un ensayo de fosforilación de CSF1R para determinar su potencia celular contra CSF1R. Se generó una línea celular HEK293 que expresaba el CSF1R fusionado con la proteína de unión a FK506 (FKBP) como un marcador molecular. La inhibición de la actividad de quinasa de CSF1R evitará la autofosforilación estimulada por ligando del CSF1R-FKBP en células intactas. Los posteriores lisatos celulares se ensayan en un ELISA de tipo sándwich usando la tecnología de electroquimioluminiscencia Meso Scale Discovery (MSD) para analizar la presencia del (p)CSF1R-FKBP fosforilado. Este ensayo determina la potencia de los compuestos como inhibidores de CSF1R midiendo la reducción de la cantidad de pCSF1R con dosis crecientes de los compuestos añadidos a las células antes de estimulación de M-CSF.

El día uno del experimento, células HEK293-CSF1R-FKPB mantenidas en DMEM, con L-glutamina (Mediatech), FBS al 10%, y penicilina/estreptomicina 100 unidades/ml, se sembraron con 50.000 células/pocillo en un volumen de 100 µl por pocillo en placas de 96 pocillos Cell Bind (Costar). Las células se cultivaron durante la noche a 37ºC en 5% de CO_2. Para preparar estas placas usadas en el ensayo de MSD, se añadieron 30 µl por pocillo de una solución de biotina-FK506 330 nM (en TBS pH 7,2) a placas de 96 pocillos recubiertas con estreptavidina (MSD), y se incubaron durante la noche a temperatura ambiente, agitando a 500 rpm en un agitador orbital.

El día dos, se añadieron compuestos diluidos en DMSO a las células en placas por duplicado en 9 concentraciones diferentes en intervalos semilogarítmicos, más control con solo DMSO, junto con un compuesto de referencia que servía como un control positivo. La concentración final en DMSO era 0,5% en un volumen de 200 µl por pocillo. Los compuestos se dejaron incubar con las células durante 2 h a 37ºC con 5% de CO_2. Al final de la incubación, se añadieron M-CSF humanas (R&D Systems) durante 5 min con una concentración final de 50 ng/ml para estimular la fosforilación de CSF1R. Las células se lisaron durante 20 min, y los lisados se aplicaron a las placas de MSD recubiertas con FK506, lavadas, y se incubaron durante la noche a 4ºC con agitación a 500 rpm.

El día tres, las placas de MSD se lavaron y se analizó en el CSF1R-FKBP capturado secuencialmente la fosforilación usando anticuerpo de ratón anti-fosfotirosina (Millipore) y anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón marcado con Sulfo-TAG (MSD), y se detectaron en un instrumento Sector Imager 6000 (MSD).

Se determinó un solo valor de CI50 para cada compuesto promediando las CI50 de los duplicados calculadas usando el programa Igor Pro 6, y representa la concentración de compuesto que logra una inhibición de 50% de la fosforilación de CSF1R inducida por ligando comparado con el control de DMSO.

Ejemplo 239

Ensayo de unión de competición para determinar las puntuaciones de selectividad y las constantes de unión (Kd) de los compuestos frente a un panel de quinasas

Los ensayos de unión de competición usados en la presente memoria se desarrollaron, validaron y realizaron como se describe en Fabian et al., *Nature Biotechnology* 2005, 23,329-336. Las quinasas se produjeron como fusiones con fago T7 (Véase, Fabian et al. o el documento WO04/015142) o alternativamente, las quinasas se expresaron en células HEK-293 y posteriormente se marcaron con ADN para la detección por PCR (Véase, el documento WO08/005310). Para los ensayos de unión, se trataron perlas magnéticas recubiertas con estreptavidina con ligandos de afinidad biotinilados durante 30 min a temperatura ambiente para generar resinas de afinidad. Las perlas con ligandos se bloquearon con exceso de biotina y se lavaron con tampón de bloqueo (SeaBlock (Pierce), BSA al 1%, Tween 20 al 0,05%, DTT 1 mM) para separar el ligando no unido y reducir la unión no específica. Las reacciones de unión se montaron combinando quinasa, perlas de afinidad con ligandos y compuestos de ensayo en un 1 x tampón de unión (SeaBlock al 20% 0,17xPBS, Tween 20 al 0,05%, DTT 6 mM). Los compuestos de ensayo se prepararon como 100 x disoluciones madre en DMSO y se diluyeron en el entorno acuoso. Las K_d se determinaron usando once puntos de diluciones seriadas de tres veces. El DMSO o compuestos de control se añadieron para controlar los ensayos que carecían de un compuesto de ensayo. Los ensayos de cribado principales se llevaron a cabo en placas de 384 pocillos de polipropileno en un volumen final de 20-40 µl, mientras que las determinaciones de K_d se realizaron en placas de 96 pocillos de poliestireno en un volumen final de 135 µl. Las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora para permitir que las reacciones de unión alcanzaran el equilibrio, y las perlas de afinidad se lavaron abundantemente con tampón de lavado (1 x PBS, Tween 20 al 0,05%) para separar la proteína no unida. Después las perlas se volvieron a suspender en tampón de elución (1 x PBS, Tween 20 al 0,05%, ligando de afinidad no biotinilado 0,5 µM) y se incubaron a temperatura ambiente mientras se agitaban durante 30 min. La concentración de quinasa en los eluatos se midió por PCR cuantitativa.

Una puntuación de selectividad (S10) es una medida cuantitativa de la selectividad de un compuesto frente a un panel de quinasas. Se calculó una S10 para un compuesto dividiendo el número de quinasas que se encontró que tenían un porcentaje del control (DMSO) menor que 10 entre el número total de diferentes quinasas ensayadas (excluyendo variantes mutantes). El porcentaje del control (PDC) se calcula restando la señal del compuesto control (PDC = 0) de la señal del compuesto de ensayo y dividiendo el resultado entre la señal del DMSO (PDC = 100) menos la señal del compuesto de control. Para los compuestos descritos en la presente memoria, se obtuvieron puntuaciones de S10 ensayando los compuestos en concentración 10 µM en un panel de quinasas que contenían 386 o 392 quinasas.

En una realización, se encontró que los compuestos proporcionados en la presente memoria tenían una puntuación S10 de aproximadamente o menos de aproximadamente 0,1, 0,08, 0,06, 0,04, 0,03, o 0,02.

Se encontró que los compuestos proporcionados en la presente memoria tenían la siguiente actividad mostrada en la tabla 1:

Tabla 1

Ej. nº	CSF1R K_d (nM)	FLT3 K_d (nM)	KIT K_d (nM)	PDGFRβ K_d (nM)	CSF1R M-NFS-60 CTB:CI_{50} (nM)	HEK293 pCSF1R M-CSF MSD:CI_{50}(nM)	Especificidad de quinasa S(10)
1	B	C	B	B	B	B	ND
2	B	B	B	B	B	A	ND
3	A	C	B	B	B	B	B
4	A	B	B	B	B	A	ND
5*	D	D	D	D	D	D	ND
6	B	A	B	B	B	B	ND
7	B	B	B	A	C	B	ND
8*	B	C	C	C	D	C	ND
9*	C	C	C	C	D	C	ND
10*	B	C	C	B	C	C	ND
11*	B	B	B	B	C	C	ND
12*	D	C	D	D	D	C	ND
13	B	C	B	B	C	B	ND
14*	D	C	D	C	D	D	ND

Ej. nº	CSF1R K_d (nM)	FLT3 K_d (nM)	KIT K_d (nM)	PDGFRβ K_d (nM)	CSF1R M-NFS-60 CTB:CI_{50} (nM)	HEK293 pCSF1R M-CSF MSD:CI_{50}(nM)	Especificidad de quinasa S(10)
15*	C	D	C	D	D	C	ND
16	C	B	B	C	D	C	ND
17*	B	B	D	B	C	C	ND
18	A	A	A	A	B	A	ND
19*	A	C	B	B	B	B	ND
20*	C	C	D	D	D	C	ND
21*	D	D	D	D	D	C	ND
22*	B	C	B	D	C	B	ND
23	A	A	A	B	B	A	ND
24*	D	D	D	D	D	D	ND
25*	D	D	D	D	D	D	ND
26 *	B	B	D	D	D	D	ND
27*	B	C	B	B	B	B	ND
28*	B	A	A	A	B	B	ND
29	B	B	A	B	B	A	ND
30*	A	C	A	B	B	B	ND
31*	A	C	B	B	D	D	ND
32*	D	B	D	D	D	D	ND
33	B	B	A	A	B	B	C
34	B	A	B	B	B	B	C
35	A	A	A	A	B	A	C
36*	B	D	C	D	B	B	A
37*	D	D	D	D	D	D	A
38	C	D	C	D	C	C	A
39	A	A	A	A	A	A	C
40	A	A	A	A	A	A	B
41	B	B	B	C	B	B	A
42*	A	C	A	A	B	B	B
43	B	C	B	B	B	B	B
44	B	D	C	C	B	B	A
45	A	B	A	A	A	A	B
46*	A	C	B	A	B	B	B
47	B	B	A	B	A	B	B
48*	B	D	C	B	B	B	A
49*	B	C	C	C	B	C	A
50*	A	A	A	A	A	A	C
51	A	A	A	A	A	A	C
52	A	A	A	B	B	A	C
53	B	C	B	B	A	A	B
54	C	D	B	B	B	B	A

Ej. nº	CSF1R K_d (nM)	FLT3 K_d (nM)	KIT K_d (nM)	PDGFRβ K_d (nM)	CSF1R M-NFS-60 CTB:CI_{50} (nM)	HEK293 pCSF1R M-CSF MSD:CI_{50}(nM)	Especificidad de quinasa S(10)
55	B	C	A	A	A	A	B
56	B	B	A	A	B	B	C
57*	A	B	A	A	B	B	C
58	A	C	A	A	B	B	B
59	B	C	B	B	B	B	C
60	B	C	B	A	B	B	B
61	B	A	A	A	A	A	C
62*	A	B	A	A	A	A	C
63	B	A	A	A	B	B	C
64	B	B	A	A	B	C	C
65	B	C	C	D	B	B	B
66	B	D	C	B	C	B	A
67	B	C	A	B	B	B	B
68	B	C	B	B	A	A	A
69*	A	C	B	A	B	B	ND
70	A	C	A	B	B	A	ND
71*	B	D	D	C	C	C	ND
72*	B	D	D	C	C	B	ND
73	B	C	B	A	B	A	A
74	B	A	B	B	B	B	B
75	B	C	A	A	B	B	C
76	A	A	A	A	B	B	C
77*	B	C	C	C	C	B	A
78	B	A	A	A	A	A	ND
79	B	B	A	A	A	A	ND
80*	B	B	A	A	A	A	B
81	C	C	B	B	D	D	B
82	B	C	C	B	C	C	A
83*	A	A	C	B	B	B	A
84	B	C	B	B	B	A	A
85	A	B	A	A	A	A	B
86	B	B	A	A	B	A	C
87	A	B	A	A	A	A	B
88	A	B	A	B	A	B	ND
89	B	C	A	A	B	B	ND
90	B	C	B	B	B	B	ND
91	D	A	B	B	B	D	ND
92	B	C	A	A	B	B	ND
93	B	B	A	A	D	D	ND
94	B	B	B	B	A	A	ND

Ej. nº	CSF1R K_d (nM)	FLT3 K_d (nM)	KIT K_d (nM)	PDGFRβ K_d (nM)	CSF1R M-NFS-60 CTB:CI_{50} (nM)	HEK293 pCSF1R M-CSF MSD:CI_{50}(nM)	Especificidad de quinasa S(10)
95*	A	D	C	A	B	B	ND
96	B	A	A	A	A	A	C
97	B	B	A	A	A	A	B
98	B	B	A	A	A	A	B
99	D	C	D	C	D	C	A
100	B	C	B	B	B	B	A
101*	C	B	C	B	B	B	B
102	B	B	A	A	A	A	B
103*	B	D	D	B	B	B	ND

* Ejemplos comparativos
En la tabla 1,
CSF1R Kd (nM): A ≤5, 5<B≤20, 20<C≤50, D>50; y ND= no hay datos;
FLT3 Kd (nM): A ≤200, 200<B≤1000, 1000<C≤5000, D>5000; y ND= no hay datos;
KIT Kd (nM): A ≤100, 100<B≤500, 500<C≤2000, D>2000; y ND= no hay datos;
PDGFRβ Kd (nM): A ≤50, 50<B≤500, 500<C≤2000, D>2000; y ND= no hay datos;
Ensayo de proliferación de células CSF1R (M-NSF-60) CI_{50} (nM): A ≤50, 50<B≤400, 400<C≤1500, D>1500; y ND= no hay datos;
Ensayo de pCSF1R en HEK293 (M-CSF MSD) CI_{50} (nM): A ≤50, 50<B≤200, 200<C≤500, D>500; y ND= no hay datos; y
Puntuación S: A ≤0,01, 0,01<B≤0,02, C > 0,02; y ND= no hay datos.

Se encontró que compuestos adicionales proporcionados en la presente memoria tenían la siguiente actividad mostrada en la tabla 2:

Tabla 2

Ej. nº	CSF1R K_d (nM)	FLT3 K_d (nM)	KIT K_d (nM)	PDGFRβ K_d (nM)	CSF1R M-NFS-60 CTB:CI_{50} (nM)	HEK293 pCSF1R M-CSF MSD:CI_{50} (nM)	Especificidad de quinasa S(10)
104	A	A	A	A	A	A	A
105*	B	B	C	C	C	C	A
106	C	B	C	C	D	D	A
107	B	C	B	B	B	B	B
108	B	D	C	C	B	B	A
109	C	C	B	B	B	B	A
110	A	C	B	B	B	A	A
111	B	C	C	C	B	B	A
112	C	C	C	C	D	C	A
113	C	C	C	D	D	C	A
114	D	C	B	C	D	B	A
115	D	C	C	B	B	B	A
116	B	B	B	B	D	B	ND
117	B	D	D	B	C	D	A
118*	C	C	B	Q	C	D	A
119	B	B	A	A	B	B	A
120	B	C	B	B	B	B	B
121	B	C	B	B	B	B	A
122	B	B	B	B	B	B	A

Ej. nº	CSF1R K_d (nM)	FLT3 K_d (nM)	KIT K_d (nM)	PDGFRβ K_d (nM)	CSF1R M-NFS-60 CTB:CI_{50} (nM)	HEK293 pCSF1R M-CSF MSD:CI_{50} (nM)	Especificidad de quinasa S(10)
123	B	B	A	A	B	B	B
124	B	B	A	A	B	B	B
125*	B	C	C	B	C	B	B
126	B	B	B	B	B	A	A
127	B	C	B	A	B	B	A
128	B	D	B	B	C	C	B
129	A	C	A	A	B	A	B
130	B	C	B	A	B	C	A
131	A	A	A	A	A	A	B
132	A	A	A	A	B	B	C
133	B	C	B	A	B	B	A
134	B	B	B	A	B	A	A
135	B	D	C	C	B	B	ND
136	B	C	A	A	B	B	B
137	A	B	A	A	A	A	A
138	A	B	A	A	A	A	A
139	C	B	B	B	C	C	A
140	B	D	C	B	C	C	A
141	A	B	A	A	A	A	B
142	A	A	A	A	B	A	C
143	B	C	C	C	C	C	B
144	A	B	B	B	B	B	B
145	A	C	B	A	B	A	A
146	B	B	A	A	B	A	B
147	A	B	A	A	B	A	A
148	A	C	A	B	B	B	A
149	B	C	B	A	B	C	A
150	A	B	A	B	B	B	B
151	B	B	A	A	B	A	B
152	B	A	A	B	B	A	B
153	B	C	C	B	B	A	A
154	B	C	C	C	B	B	A
155	A	A	A	B	B	A	B
156	B	C	D	C	C	C	A
157*	C	D	D	C	C	D	A
158	A	B	A	A	A	A	B
159	B	C	C	C	C	C	A
160	A	B	A	A	A	A	A
161	B	C	B	B	B	A	A
162	A	C	B	B	B	B	A

Ej. nº	CSF1R K_d (nM)	FLT3 K_d (nM)	KIT K_d (nM)	PDGFRβ K_d (nM)	CSF1R M-NFS-60 CTB:CI_{50} (nM)	HEK293 pCSF1R M-CSF MSD:CI_{50} (nM)	Especificidad de quinasa S(10)
163	D	D	B	B	D	D	A
164	B	C	D	C	C	D	A
165	B	D	C	C	C	D	A
166	B	B	C	D	C	D	A
167	A	C	B	B	A	A	A
168	B	C	D	D	C	D	A
169	B	C	C	B	B	B	A
170	D	D	D	C	D	D	A
171	B	B	A	A	B	A	C
172	A	B	B	B	B	A	B
173	B	B	B	B	B	B	B
174	A	A	A	A	A	A	B
175	B	B	B	B	B	B	A
176*	B	C	B	B	C	C	B
177	A	A	A	A	A	A	C
178	B	B	C	C	C	C	B
179	B	C	A	A	C	C	B
180	C	C	B	B	D	D	A
181	B	C	B	A	C	C	B
182	A	B	B	B	B	A	A
183	A	B	A	B	A	A	B
184	B	B	A	B	B	C	A
185	B	A	A	A	B	B	B
186	B	A	B	B	C	C	B
187	B	D	D	C	C	B	A
188	B	C	D	C	C	B	A
189	B	B	C	C	B	C	A
190	C	B	C	C	B	D	A
191*	C	C	B	C	D	D	A
192	B	C	B	A	C	C	B
193	B	C	A	A	A	A	A
194	B	B	A	A	B	B	B
195	C	C	C	C	C	C	A
196	A	B	B	B	B	A	A
197*	B	D	B	B	C	D	A
198	A	C	B	A	B	C	B
199	B	D	D	D	D	C	A
200	B	D	C	B	B	B	A
201	C	C	C	C	D	C	A
202	B	C	B	B	B	B	A

Ej. nº	CSF1R K_d (nM)	FLT3 K_d (nM)	KIT K_d (nM)	PDGFRβ K_d (nM)	CSF1R M-NFS-60 CTB:CI_{50} (nM)	HEK293 pCSF1R M-CSF MSD:CI_{50} (nM)	Especificidad de quinasa S(10)
203	B	B	A	B	B	B	A
204	B	C	B	B	B	B	A
205*	B	B	C	B	C	D	B
206	B	B	B	B	B	B	A
207	B	A	A	A	A	B	B
208	A	A	A	A	A	B	B
209	B	B	B	B	B	B	A
210	C	D	C	C	D	C	A
211	A	A	A	A	A	A	C
212	B	B	A	A	B	B	A
213	A	B	A	A	B	B	B
214	A	D	B	B	B	A	B
215	B	C	C	C	B	B	A
216	B	C	C	B	B	B	A
217	B	C	C	B	B	B	A
218	B	C	C	B	B	A	A
219	B	C	B	A	C	B	B
220*	C	D	D	B	D	D	A
221	A	A	A	A	A	A	B
222*	C	D	D	C	D	D	A
223	B	C	B	B	B	B	A
224	B	B	A	B	D	D	A
225	A	B	A	A	C	B	ND
226	A	B	A	A	A	A	B
227	B	C	B	B	A	A	B
228	D	D	C	B	D	D	A
229	B	B	A	A	B	A	A
230	B	B	A	A	A	A	A
231	B	C	C	B	A	A	A
232	A	A	A	A	A	A	A
233	A	B	A	A	B	A	A
234	B	B	A	A	B	B	A
235	B	B	A	A	B	B	A
236	B	B	B	B	B	B	A

* Ejemplo comparativos

En la tabla 2,

CSF1R Kd (nM): A ≤5, 5<B≤20, 20<C≤50, D>50; y ND= no hay datos;

FLT3 Kd (nM): A ≤200, 200<B≤1000, 1000<C≤5000, D>5000; y ND= no hay datos;

KIT Kd (nM): A ≤100, 100<B≤500, 500<C≤2000, D>2000; y ND= no hay datos;

PDGFRβ Kd (nM): A ≤50, 50<B≤500, 500<C≤2000, D>2000; y ND= no hay datos;

Ensayo de proliferación celular CSF1R (M-NSF-60) CI_{50} (nM): A ≤50, 50<B≤400, 400<C≤1500, D>1500; y ND= no hay datos;

Ensayo de pCSF1R en HEK293 (M-CSF MSD) CI_{50} (nM): A ≤50, 50<B≤200, 200<C≤500, D>500; y ND= no hay datos; y

Puntuación S: A ≤0,01, 0,01<B≤0,02, C > 0,02; y ND= no hay datos.

Ejemplo 240

Inhibición in vivo del crecimiento y supervivencia de células tumorales M-NFS-60 en ratones

Se inyectaron $1x10^7$ células M-NFS-60 suspendidas en PBS en la cavidad peritoneal de ratones atímicos nu/nu (Harlan Research Labs) en todos los grupos de estudio excepto el grupo sin tratamiento previo, el día 0. Los días 1-3, se administró el compuesto A que tiene la fórmula I suspendido en hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5% (HPMC) por vía oral con 100, 30, y 10 y 3 mg/kg una vez al día en el grupo de tratamiento, y se administró el compuesto Ki20227 suspendido en Pharmatek#6 por vía oral con 30 mg/kg una vez al día a los grupos de control positivo. El grupo de control de vehículo recibió Pharmatek#6 una vez al día y el grupo sin tratamiento previo no se trató. El día 4, la cavidad peritoneal se lavó por barrido con 5 ml de PBS estéril que contenía 40 unidades/ml de heparina sódica, y las células peritoneales se contaron mediante el contador de células Vi-cell. La figura 1 muestra la disminución del número de células tumorales en los grupos a los que se administró el compuesto A.

Se llevó a cabo el mismo estudio usando el compuesto B que tiene la fórmula I, que se administró en la misma formulación con la misma dosis y posología. La figura 2 muestra la disminución en el número de células tumorales en los grupos a los que se administró el compuesto B.

Ejemplo 241

Inhibición in vivo de hipercalcemia inducida por PTHrP

La hipercalcemia tumoral maligna es una complicación importante del cáncer de mama y pulmón avanzado, y mieloma múltiple. La producción de factores humorales por el tumor primario es el mecanismo responsable de 80% de los casos. La amplia mayoría de HHM es causada por proteína relacionada con hormonas paratiroideas producida por el tumor, que actúa a través de receptores PTH/PTHrP en el hueso y el riñón para estimular la resorción ósea osteoclástica y la resorción de calcio. El factor de crecimiento transformante ß (TGF-ß), que se almacena en la matriz ósea y es liberado por la resorción ósea osteoclástica, ocasiona la mayor producción de PTHrP de las células tumorales en el hueso. La mayor producción de PTHrP acelera la resorción ósea adicional y proporciona espacio para la proliferación de células tumorales. La supresión de la resorción ósea mediada por osteoclastos puede, por lo tanto, ser eficaz contra la metástasis ósea. Se ha mostrado que M-CSF induce la generación de osteoclastos y la resorción ósea, y por lo tanto la inhibición de CSF1R puede ser un mecanismo eficaz contra la metástasis ósea.

En esta hipercalcemia humoral del modelo tumoral maligno, se estimularon ratones BDF1 de 32 días de edad (Charles River Laboratories) en todos los grupos excepto el grupo sin tratamiento previo, dos veces al día (por la mañana y por la tarde, por inyección subcutánea) con PTHrP recombinante 0,5 mg/kg (Bachem, Torrance, CA) durante 7 días. Al grupo de tratamiento se le administró el compuesto A de fórmula I suspendido en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) 100, 30 y 10 y 3 mg/kg por vía oral una vez al día durante 7 días. El día 1, se inyectó rPTHrP inmediatamente antes de la administración del compuesto A o control con vehículo. Al grupo de control positivo se le administró el compuesto Ki120227 suspendido en Pharmatek#6 y se administraron por vía oral 30 mg/kg una vez al día mientras que el grupo de control con vehículo recibió hidroxipropilmetilcelulosa al 1% por vía oral una vez al día durante 7 días. Los grupos de estudio se resumen a continuación en la tabla 3. Se extrajo sangre por punción mandibular exactamente 3 horas después de la última administración para vigilar los cambios en el calcio ionizado de la sangre y los niveles de TRAPC5b (un marcador de resorción ósea). Los niveles de calcio ionizado en la sangre se determinaron usando un kit de ensayo de calcio QuantiChrom (DICA-500) para la determinación del calcio colorimétrica cuantitativa a 612 nm. Los niveles de TRAPC5b se determinaron usando el ensayo TRAP en ratones (Immunodiagnosticsystems Inc. nº SB-TR103). Los ratones se sacrificaron el día 8 y se recogieron las tibias para el TRAP5b y la tinción ósea con H&E.

Tabla 3:

Grupo	N	Tratamiento	Vía frecuencia
1 sin tratamiento previo	4	ninguno	n/a
2 PTHrP	4	PTHrP 0,5 mg/kg	SC 2 veces/día
3 control con vehículo	4	PTHrP 0,5 mg/kg + HPMC 1%	SC 2 veces/día y VO 1 vez/día
4 control positivo	4	PTHrP 0,5 mg/kg + Ki20227 30 mg/kg	SC 2 veces/día y VO
5 experimental	5	PTHrP 0,5 mg/kg + compuesto A 100 mg/kg	SC 2 veces/día y VO 1 vez/día
6 experimental	5	PTHrP 0,5 mg/kg + compuesto A 30 mg/kg	SC 2 veces/día y VO 1 vez/día
7 experimental	5	PTHrP 0,5 mg/kg + compuesto A 10 mg/kg	SC 2 veces/día y VO 1 vez/día
8 experimental	5	PTHrP 0,5 mg/kg + compuesto A 3 mg/kg	SC 2 veces/día y VO 1 vez/día

Los resultados muestran que los inhibidores del CSF1R pueden ser eficaces en este modelo de HHM. La figura 3 muestra que el compuesto A reducía los niveles de TRAP5b en el suero en una forma relacionada con la dosis y con la dosis más alta, reducía los niveles de TRAP5b por debajo del de los animales sin tratamiento previo.

Se llevó a cabo el mismo estudio usando el compuesto B que tiene la fórmula I, que se administró en la misma formulación con la misma dosis y posología. La figura 4 muestra que el compuesto B reducía los niveles de TRAP5b en el suero de una forma relacionada con la dosis y con la dosis más alta, reducía los niveles de TRAP5b por debajo del de los animales sin tratamiento previo.

Ejemplo 242

Inhibición in vivo de la inducción de MCP-1

MCP-1 (proteína quimioatractora de monocitos 1) es una quimioquina que regula la migración e infiltración de monocitos/macrófagos y está implicada en el desarrollo de la metástasis tumoral. Se demostró en experimentos previos que la estimulación de M-CSF de monocitos humanos, células mononucleares de sangre periférica (PBMC) o sangre entera, inducía niveles de MCP-1. Se llevó a cabo este experimentos para ver si se podían hacer in vivo las mismas observaciones.

En este estudio, se agruparon ratones Balb/c de 55 días de edad (Harlan Laboratories) de acuerdo con la tabla 4. Una hora antes de la estimulación con M-CSF, se administró a los animales por vía oral el compuesto A, GW-2580 o vehículo. Una hora después de la administración de la dosis, se administraron a cada animal 0,8 µg de M-CSF resuspendidos en 200 µl de solución salina estéril por vía IV. Dos horas después de la administración de M-CSF, se recogió sangre por la vena maxilar y se procesó por ELISA para analizar la MCP-1 (R&D Systems nº MJE00) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Tabla 4:

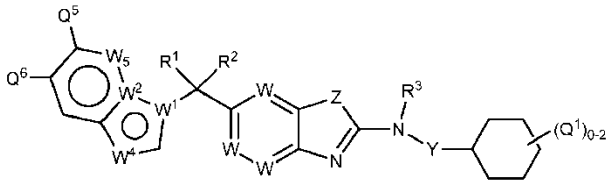
Grupo	N	Tratamiento	MCSF	Terapia (Dosis)
1	3	Vehículo + solución salina estéril	Solución salina IV	HPMC al 1%
2	3	Vehículo + rM-CSF-CF 0,8 µg/ms	200 µl IV	HPMC al 1%
3	4	rM-CSF-CF 0,8 µg/ms en solución salina	200 µl IV	Comp. A (1 mg/kg)
4	4	rM-CSF-CF 0,8 µg/ms en solución salina	200 µl IV	Comp. A (3 mg/kg)
5	4	rM-CSF-CF 0,8 µg/ms en solución salina	200 µl IV	Comp. A (10 mg/kg)
6	4	rM-CSF-CF 0,8 µg/ms en solución salina	200 µl IV	Comp. A (30 mg/kg)
7	4	rM-CSF-CF 0,8 µg/ms en solución salina	200 µl IV	Comp. A (100 mg/kg)
8	4	rM-CSF-CF 0,8 µg/ms en solución salina	200 µl IV	GW-2580 (160 mg/kg)
9	3	Sin tratamiento previo para el valor inicial	nada	ninguna

La figura 5 muestra que la inyección IV de M-CSF en ratones induce el nivel del MCP-1 en aproximadamente 3 veces. La reducción de MCP-1 más potente observada era 60% con 100 mg/kg, y la actividad se redujo, pero comparable a los 30 y 10 mg/kg (46 y 53%, respectivamente), por el pretratamiento con el compuesto A. Se llevó a cabo el mismo estudio usando el compuesto B que tenía la fórmula I, que se administró en la misma formulación con la misma dosis y posología. La figura 6 también muestra que la inyección IV de M-CSF inducía un aumento de tres veces en los niveles de MCP-1. Era menos evidente una respuesta a la dosis, pero de nuevo se observó la actividad máxima con 100 mg/kg, y el % de reducción (59%) era casi idéntico al medido para el compuesto A.

Se pretende que las realizaciones descritas antes sean simplemente de ejemplo, y los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar usando solamente experimentación rutinaria, numerosos equivalentes de compuestos específicos, materiales y procedimientos. Se considera que todos dichos equivalentes están dentro del alcance de la materia objeto reivindicada y están abarcados por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula VIIb:



VIIb

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, clatratos, un estereoisómero individual, una mezcla de estereoisómeros o una mezcla racémica de estereoisómeros, en donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

cada Q^1 es independientemente deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$, $=NOR^d$, o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^3, en una realización, de 1 a 3 grupos Q^3; cada Q^3 se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

cada W es independientemente CR^8 o N;

R^8 es hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo o alquilo;

W^1 es N o C;

W^2 es N o C;

R^{9b} es hidrógeno o alquilo;

W^4 es N o CR^{11b};

W^5 es N o CR^{13};

R^{11b} y R^{13} son cada uno independientemente hidrógeno o Q^2;

Q^2 es halógeno, deuterio, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, halogenoalquenilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^4; en una realización, de 1 a 3 grupos Q^4, cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^8; cada Q^8 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^d es independientemente hidrógeno o alquilo;

cada R^u es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

R^w es alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

R^y y R^z se selecciona cada uno independientemente del (i) o (ii) siguientes:

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o

(ii) R^y y R^z, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, 1, 2 o 3 grupos Q^7; cada Q^7 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, oxo, tioxo, hidroxi, alcoxi, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2;

n es 1 o 2; y

q es un número entero de 0-4.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, donde Y es enlace directo, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ o $-CH(CH_2OH)-$.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde Z es O o S.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$; cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo; y cada R^u es independientemente hidrógeno o alquilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, donde Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos Q^8; cada Q^8 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^w es alquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

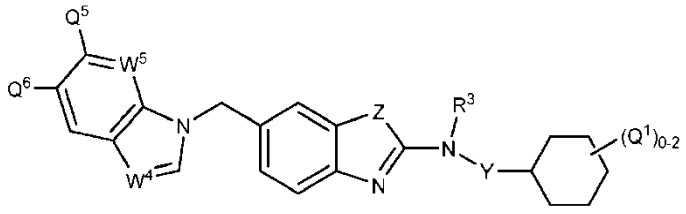
R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

J es O, NR^x o S;

cada t es independientemente un número entero de 0-2; y

q es un número entero de 0-4.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula IX



IX

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica de estereoisómeros, en donde:

R^3 es hidrógeno o alquilo;

cada Q^1 es independientemente deuterio, halógeno, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$,$-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$, $=NOR^d$, o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos Q^3; cada Q^3 se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

Y es $-(CR^5R^6)_{q-}$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

W^4 es N o CR^{11b};

W^5 es N o CR^{13};

R^{11b} y R^{13} son cada uno independientemente hidrógeno o Q^2;

cada Q^2 es independientemente halógeno, deuterio, ciano, oxo, tioxo, alquilo, halogenoalquilo, halogenoalquenilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^x$,$-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)N(R^y)OR^x$, $-C(=NOR^x)R^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos Q^4, cada Q^4 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ o $-C(=NR^y)N(R^y)OR^x$, donde los grupos alquilo, halogenoalquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Q^8; cada Q^8 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo, halogenoalquilo e hidroxialquilo;

R^d es hidrógeno o alquilo;

cada R^u es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

R^w es alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

R^y y R^z se selecciona cada uno independientemente del (i) o (ii) siguientes:

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o

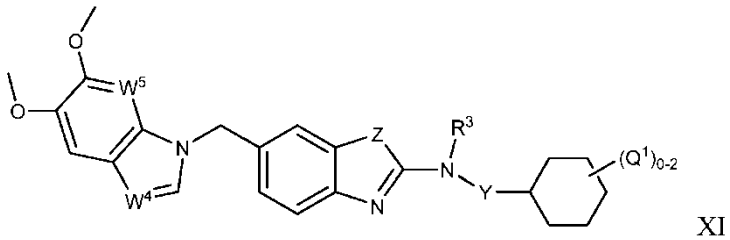
(ii) R^y y R^z, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos Q^7; cada Q^7 se selecciona independientemente de halógeno, deuterio, oxo, tioxo, hidroxi, alcoxi, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

J es O, NR^x o S;
cada t es independientemente un número entero de 0-2;
n es 1 o 2; y
q es un número entero de 0-4.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alcoxi, tetrazol o pirazol, donde los anillos de tetrazol y pirazol están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos alquilo.

9. El compuesto de la reivindicación 7 u 8, en donde, Q^5 y Q^6 son cada uno independientemente hidrógeno, cloro, fluoro, bromo o metoxi.

10. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula XI



XI

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica de estereoisómeros, en donde:

R^3 es hidrógeno o alquilo;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

W^4 es N o CR^{11b};

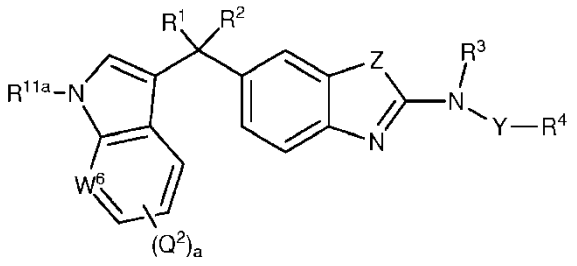
R^{11b} es hidrógeno, halógeno o alquilo;

W^5 es N o CR^{13};

R^{13} es hidrógeno, halógeno o alquilo; y

q es un número entero de 0-4.

11. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula XII:



XII

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, estereoisómeros individuales, mezcla de estereoisómeros o mezcla racémica de estereoisómeros, en donde,

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde R^4 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de Q^1;

cada Q^1 es independientemente halógeno, oxo, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, =NOH, $-R^uOR^x$ o $-R^uC(O)R^x$;

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo;

Y es $-(CR^5R^6)_q-$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo o hidroxialquilo;

Z es O, S, o NH;

R^{11a} es hidrógeno o alquilo;

W^6 es N o CR^{14};

R^{14} es hidrógeno o alquilo;

a es 0-4; y

q es un número entero de 0-4.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:

2-((6-((1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

sal del ácido metanosulfónico del (1*R*,2*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*S*,2*S*)-2-((6-((1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

N-bencil-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-amina,

N-ciclohexil-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-N-metilbenzo[d]tiazol-2-amina,

N-ciclohexil-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-amina,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-N-(2-etoxifenil)benzo[d]tiazol-2-amina,

N-(ciclohexilmetil)-6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-amina,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-*N*-(2-metoxifenil)benzo[*d*]tiazol-2-amina,

2-((6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)fenol,

(*S*)-*N*-(1-ciclohexiletil)-6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-amina,

N-(1-ciclohexiletil)-6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-amina,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol,

N-(ciclohexilmetil)-6-((5,6-dimetoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-amina,

(1*R*,2*R*)-2-((6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1R,2R)-2-((6-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(piridin-3-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-(piridin-3-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((5-bromo-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carbonitrilo,

3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carbonitrilo,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-ciclopropil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-ciclopropil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-bromo-5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-metoxi-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-metoxi-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-metoxi-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((5-metoxi-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbonitrilo,

1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-5-metoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo,

(*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanona,

2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanona,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol,

oxima de la (*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanona,

oxima de la 2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanona,

(1*S*,2*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-1-metilciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-1-metilciclohexanol,

2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-1-metilciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(*S*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2-ciclohexiletanol,

2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2-ciclohexiletanol,

(*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)-2-ciclohexiletanol,

1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo,

1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo,

((1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol,

2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)etanona,

1-(3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)etanona,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(metilsulfonil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-(metilsulfonil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

1-(((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)metil)ciclohexanol,

(1-(((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)metil)ciclohexil)metanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((5-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo,

3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo,

ácido 3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxílico,

ácido 3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxílico,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(morfolinometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-(morfolinometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(hidroximetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-(hidroximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(metiltio)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-(metiltio)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-((metiltio)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-((metiltio)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-carbonitrilo,

3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carbonitrilo,

1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)etanona,

1-(3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)etanona,

3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-*N*-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxamida,

3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-*N*-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxamida,

N-hidroxi-3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboximidamida,

sal del ácido acético del (1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(aminometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(aminometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-(aminometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-*N,N*-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxamida,

3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-*N,N*-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxamida,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(2H-tetrazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-(2H-tetrazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-etinil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-etinil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-morfolino-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-morfolino-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

N-((3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)metil)acetamida,

N-((3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)metil)acetamida,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((5-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

2-((6-((6-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol,

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(metilsulfonil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(metilsulfonil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;

1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(2-hidroxipropan-2-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-(2-hidroxipropan-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

1-(1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)etanona;

1-(1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)etanona;

1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(metilsulfonil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(metilsulfonil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(metilsulfonil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-(metilsulfonil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)tiazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-((*R*,*S*)-1-hidroxietil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-(1-hidroxietil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

sal de acetato de la 2-(dimetilamino)-1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)etanona;

2-(dimetilamino)-1-(3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)etanona;

2-(dimetilamino)-1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)etanona;

3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carbonitrilo;

3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carbonitrilo;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5,6-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5,6-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

1-(1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)etanona;

1-(1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)etanona;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-etinil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-etinil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-etinil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-etinil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-bromo-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]oxazol-6-il) metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carbonitrilo;

3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]oxazol-6-il) metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carbonitrilo;

3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carbonitrilo;

3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carbonitrilo;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5,6-difluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5,6-difluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il) amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(trifluorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il) metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilmetil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilmetil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol;

((1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol;

2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(2-hidroxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((7-(2-hidroxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

((1*S*,2*R*)-2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol;

2-((6-((6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5,6-dicloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5,6-dicloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-etoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-etoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[id]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5,6-dicarbonitrilo;

3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5,6-dicarbonitrilo;

3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-(hidroximetil)ciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carbonitrilo;

3-((2-((2-(hidroximetil)ciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-3H-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carbonitrilo;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(1H-pirazol-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-(1H-pirazol-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilmetil)benzo[d]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilmetil)benzo[d]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol;

3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-N-metilimidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxamida;

3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-N-metilimidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxamida;

(1R,2R)-2-((6-((6-(hidroximetil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-(hidroximetil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-ol;

1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-ol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5,7-difluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5,7-difluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(trifluorometoxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il) metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(trifluorometoxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il) metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-metoxiimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)metil) benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-metoxiimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)metil) benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-5-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-5-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((4-cloro-6-((6-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((4-cloro-6-((6-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)metil) benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)metil) benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-(1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(1*H*-pirazol-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(1*H*-pirazol-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*S*,2*R*)-2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

trans-4-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

4-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-7-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-7-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-4-bromobenzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-4-bromobenzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R,2R*)-2-((6-((7-(1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((7-(1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-4,7-difluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-4,7-difluorobenzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R,2R*)-2-((6-((7-(1H-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((7-(1H-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]oxazol-6-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;

1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]oxazol-6-il) metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(2-morfolinoetoxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(2-morfolinoetoxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(2-hidroxietoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(2-hidroxietoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-*N*-metil-1H-benzo[*d*]imidazol-5-carboxamida;

1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-*N*-metil-1H-benzo[*d*]imidazol-5-carboxamida;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((6-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(*trans*-4-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol;

(*cis*-4-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol;

4-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol;

6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-(metiltio)ciclohexil)benzo[*d*]tiazol-2-amina;

6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)-*N*-(2-(metiltio)ciclohexil)benzo[*d*]tiazol-2-amina;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(oxetan-3-iloxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(oxetan-3-iloxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-vinil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-vinil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(ciclohex-1-en-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il) metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(ciclohex-1-en-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-1H-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((7-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((7-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((7-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

((1*R*,2*R*)-2-((6-((5,7-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5,7-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-bromo-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

((1*R*,3*R*)-3-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol;

3-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol;

(1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

3-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

((1*S*,3*R*)-3-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo [4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol;

3-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexil)metanol;

6-cloro-1-((2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]oxazol-6-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;

6-cloro-1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]oxazol-6-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;

2-((1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)oxi)acetonitrilo;

2-((1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)oxi)acetonitrilo;

N-((1*R*,2*R*)-2-clorociclohexil)-6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-amina;

N-(2-clorociclohexil)-6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-amina;

1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)piperidin-4-ol;

1-(3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)piperidin-4-ol;

1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)etanona;

1-(3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)etanona;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((7-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

oxima de la 1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)etanona;

oxima de la 1-(3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)etanona;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-bromo-7-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-bromo-7-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

O-metiloxima de la 1-(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)etanona;

O-metiloxima de la 1-(3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)etanona;

7-fluoro-1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

7-fluoro-1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((7-fluoro-5-vinil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((7-fluoro-5-vinil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-7-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-7-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-morfolino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-morfolino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

1-(1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)piperidin-2-ona;

1-(1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)piperidin-2-ona;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1R,2R)-2-((6-((6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*S*,2*S*)-2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(1H-imidazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((7-(1H-imidazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(2H-1,2,3-triazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((7-(2H-1,2,3-triazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((7-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((7-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((7-(aliloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((7-(aliloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R,*2*R*)-2-((6-((7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

N-((1*R*,2*S*)-2-clorociclohexil)-6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-amina;

N-(2-clorociclohexil)-6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-amina;

3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6-carbonitrilo;

3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6-carbonitrilo;

(3-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[[1,2-a]piridin-7-il)(pirrolidin-1-il)metanona;

(3-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)(pirrolidin-1-il)metanona;

ácido (*E*)-3-(1-((2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)acrílico;

ácido (*E*)-3-(1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)acrílico;

ácido 3-(1-((2-((2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[*d*]tiazol-6-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)acrílico;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(1*H*-imidazol-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(1*H*-imidazol-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*R*,2*R*)-2-((6-((5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

2-((6-((5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol;

(1*S*,2*R*,3*R*)-3-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

3-((6-((6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

(1*R,*2*S,*3R)-3-((*6*-((7-(1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

3-((6-((7-(1H-pirazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

(1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-*il*)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

3-((6-((5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

(1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((7-(2H-1,2,3-triazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

3-((6-((7-(2H-1,2,3-triazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

(1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((5-vinil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

3-((6-((5-vinil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

(1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((5-(oxetan-3-iloxi)-1H-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

3-((6-((5-(oxetan-3-iloxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

(1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

3-((6-((6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

(1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((5-morfolino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

3-((6-((5-morfolino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol;

(1*R*,2*S*,3*R*)-3-((6-((5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol; y

3-((6-((5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)ciclohexano-1,2-diol.

13. El compuesto de la reivindicación 1 que es (1R,2R)-2-((6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-ciclohexil-6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. El compuesto de la reivindicación 1 que es (1R,2R)-2-((6-((5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

16. El compuesto de la reivindicación 1 que es (1R,2R)-2-((6-((5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

17. El compuesto de la reivindicación 1 que es (1R,2R)-2-((6-((5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)ciclohexanol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

18. El compuesto de una de las reivindicaciones 13-17, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido mineral.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para usar en un método para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de una enfermedad inflamatoria, una afección inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria y cáncer, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto.

21. El compuesto para usar de la reivindicación 20, en donde la enfermedad es modulada por la quinasa CSF1R, FLT3, KIT y/o PDGFRβ.

22. El compuesto para usar de la reivindicación 20, en donde la enfermedad es modulada por la quinasa CSF1R, FLT3, KIT y/o PDGFRβ de tipo natural o mutante.

23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, para usar en un método para el tratamiento de una enfermedad, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, y en donde la enfermedad se selecciona de trastorno mieloproliferativo (MPD), síndrome mielodisplásico (SMD), policitemia vera (PCV), trombocitopenia esencial (TE), mielofibrosis primaria (MFP), leucemia eosinofílica crónica (LEC), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), mastocitosis sistémica (MS), mielofibrosis idiopática (MFI), leucemia mieloide, leucemia mieloide crónica (LMC), LMC resistente a imitamib, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia megacarioblástica aguda (LMCA), linfoma, linfoma de Hodgkin, leucemia linfoblástica, mieloma, mieloma múltiple, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de cerebro, cáncer de tiroides, cáncer de estómago, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de hueso, tumores tenosinoviales de células gigantes, glioblastoma multiforme, aterosclerosis, reestenosis, bronquiolitis obliterante, mielofibrosis idiopática, obesidad, resistencia a la insulina inducida por la obesidad, hipercalcemia tumoral maligna, nefritis lúpica, nefritis glomerular, síndrome hipereosinofílico idiopático, síndrome eosinofílico crónico, mastocitosis sistémica, histiocitosis de células de Langerhans, sarcoma de Kaposi, neoplasia endocrina múltiple, inmunodeficiencia, enfermedades autoinmunitarias, rechazo de trasplantes de tejidos, enfermedad de injerto contra huésped, herida, enfermedad renal, esclerosis múltiple, tiroiditis, diabetes de tipo 1, sarcoidosis, psoriasis, rinitis alérgica, enfermedad inflamatoria del intestino incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (UC), lupus eritematoso sistémico (LES), lupus eritematoso cutáneo, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoporosis, endometriosis, asma, asma alérgica, espondilitis anquilosante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple

24. El compuesto para usar de la reivindicación 22, que además comprende administrar un segundo agente farmacéutico seleccionado de agente antiproliferativo, agente antiinflamatorio, agente inmunomodulador y agente inmunosupresor.

25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, para usar en un método de modulación de una quinasa CSF1R, FLT3, KIT y/o PDGFRβ.

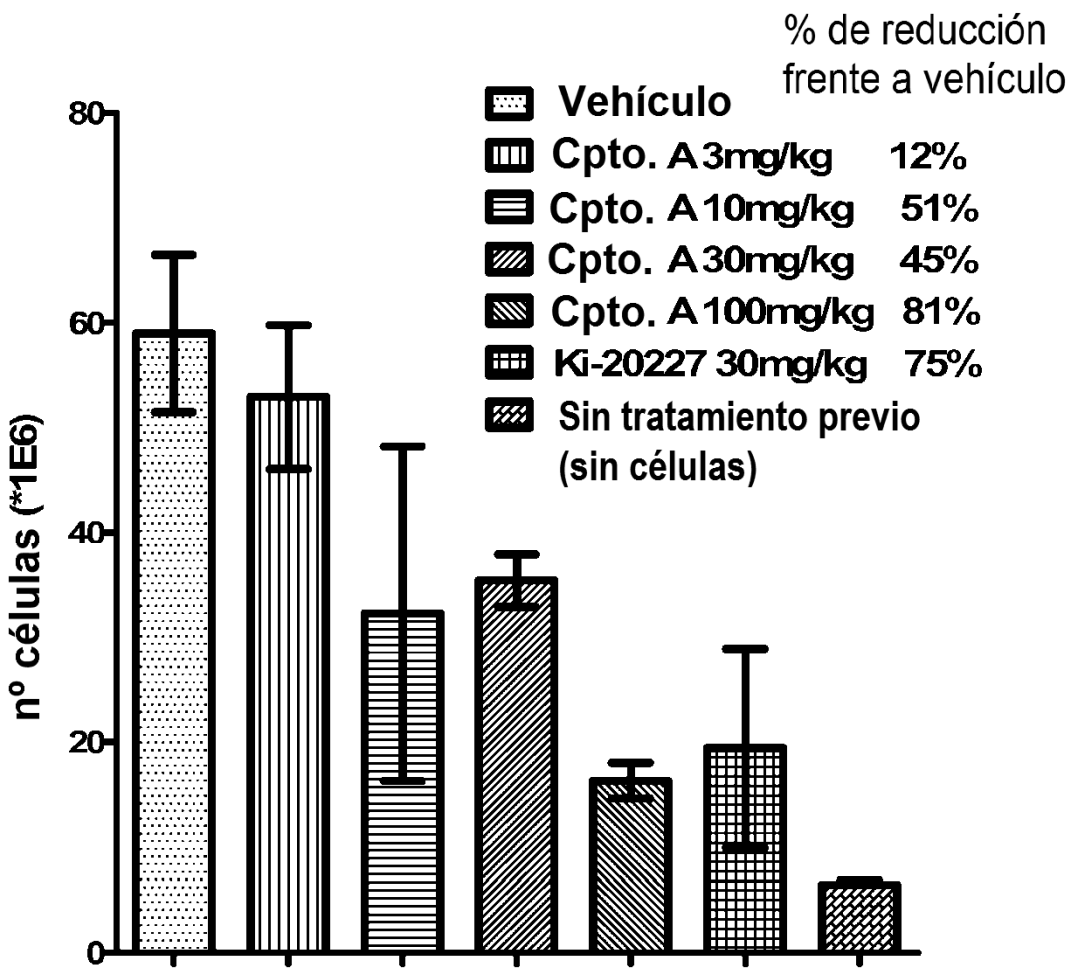

% de reducción
frente a vehículo
Vehículo
Cpto. A 3mg/kg 12%
Cpto. A 10mg/kg 51%
Cpto. A 30mg/kg 45%
Cpto. A 100mg/kg 81%
Ki-20227 30mg/kg 75%
Sin tratamiento previo
(sin células)
nº células (*1E6)
80
60
40
20
0

FIG. 1

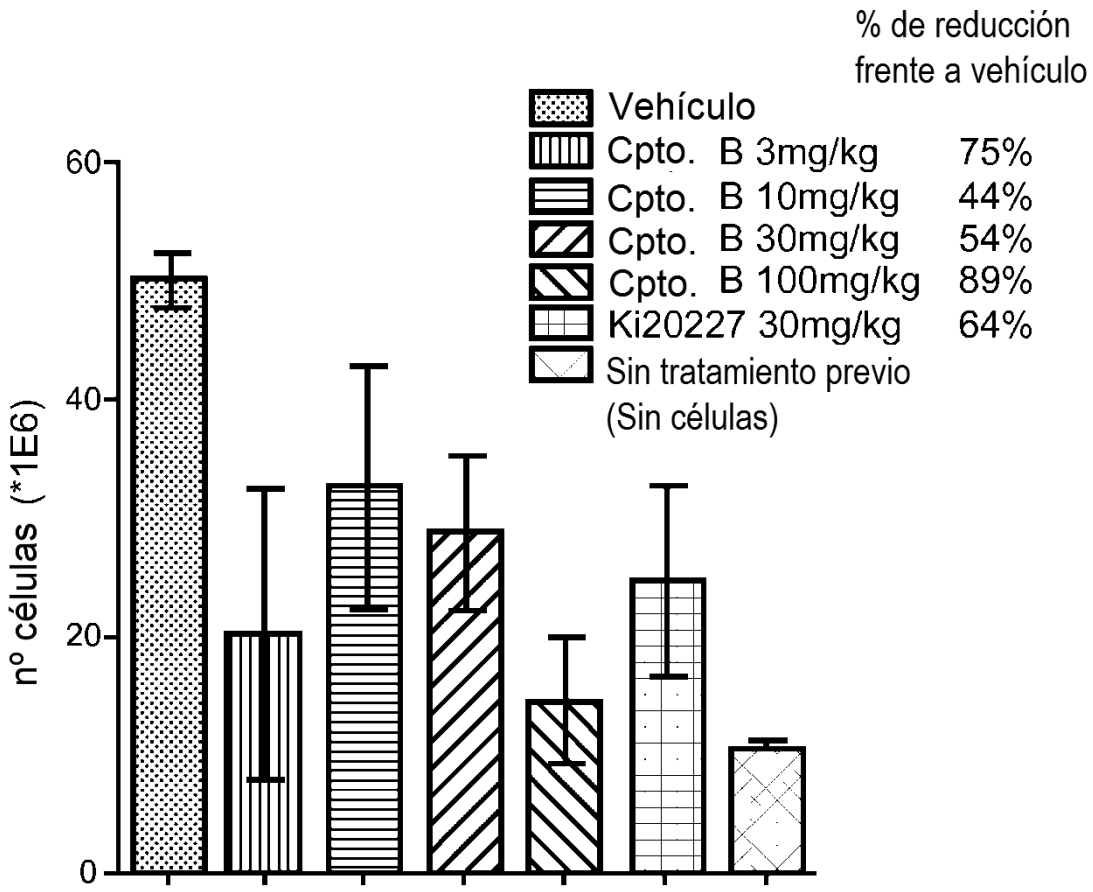

% de reducción
frente a vehículo
Vehículo
Cpto. B 3mg/kg 75%
Cpto. B 10mg/kg 44%
Cpto. B 30mg/kg 54%
Cpto. B 100mg/kg 89%
Ki20227 30mg/kg 64%
Sin tratamiento previo
(Sin células)
nº células (*1E6)
60
40
20
0

FIG. 2

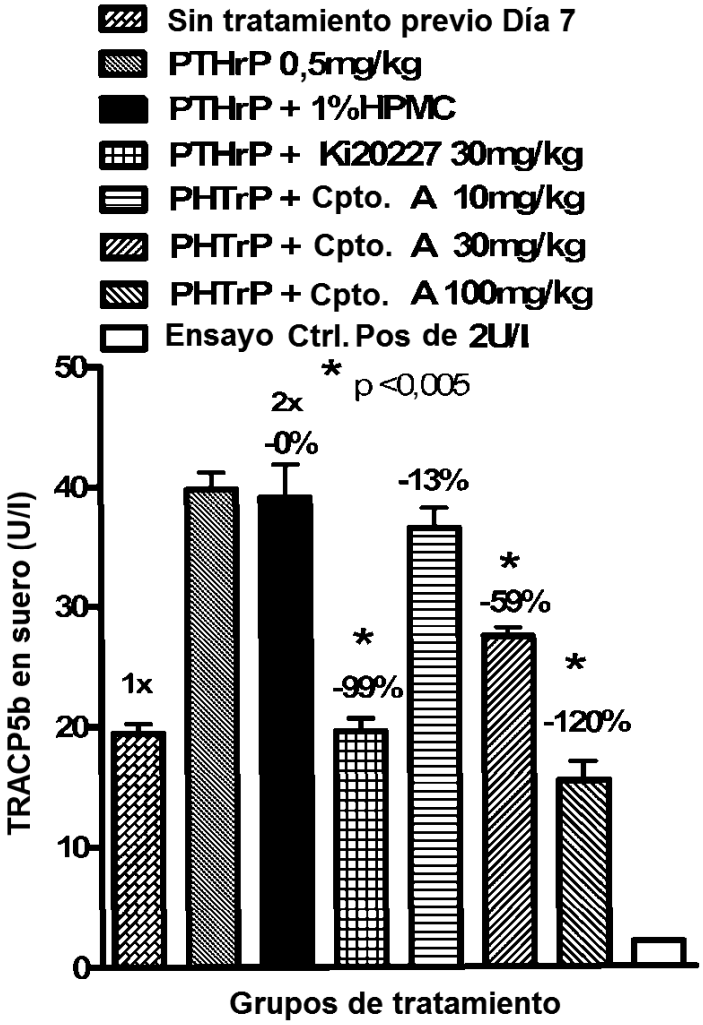

Sin tratamiento previo Día 7
PTHrP 0,5mg/kg
PTHrP + 1%HPMC
PTHrP + Ki20227 30mg/kg
PHTrP + Cpto. A 10mg/kg
PHTrP + Cpto. A 30mg/kg
PHTrP + Cpto. A 100mg/kg
Ensayo Ctrl. Pos de 2U/l
TRACP5b en suero (U/l)
50
40
30
20
10
0
1x
2x
-0%
*
p <0,005
*
-99%
-13%
*
-59%
*
-120%
Grupos de tratamiento

FIG. 3

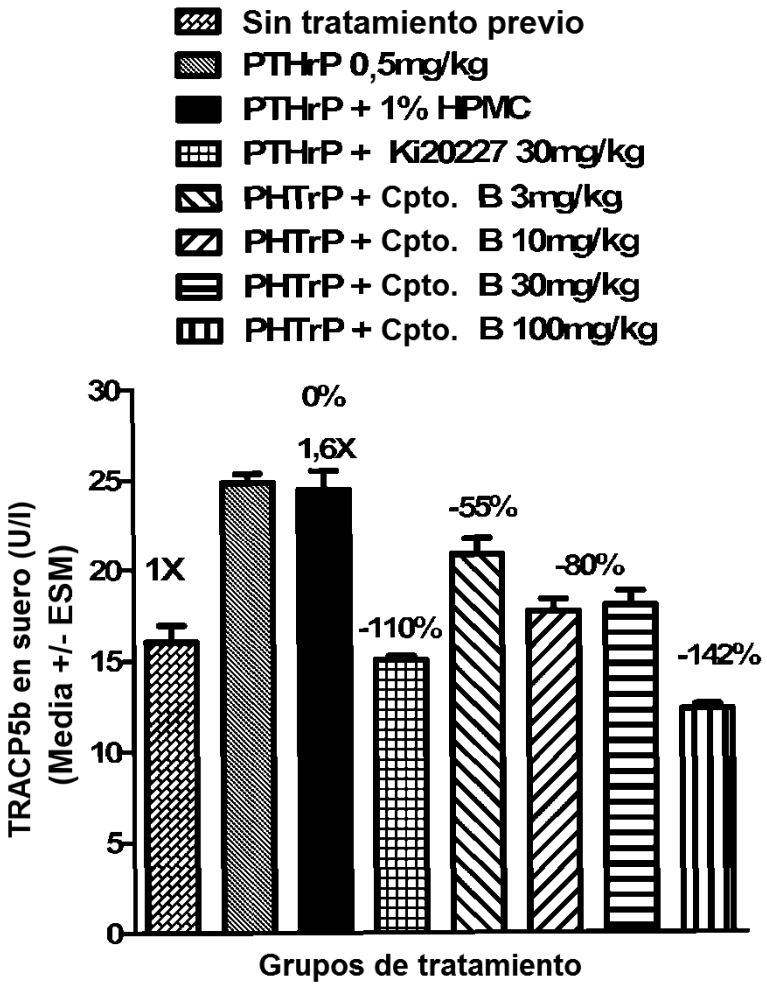

Sin tratamiento previo
PTHrP 0,5mg/kg
PTHrP + 1% HPMC
PTHrP + Ki20227 30mg/kg
PHTrP + Cpto. B 3mg/kg
PHTrP + Cpto. B 10mg/kg
PHTrP + Cpto. B 30mg/kg
PHTrP + Cpto. B 100mg/kg
TRACP5b en suero (U/l)
(Media +/- ESM)
30
25
20
15
10
5
0
1X
0%
1,6X
-110%
-55%
-80%
-142%
Grupos de tratamiento

FIG. 4

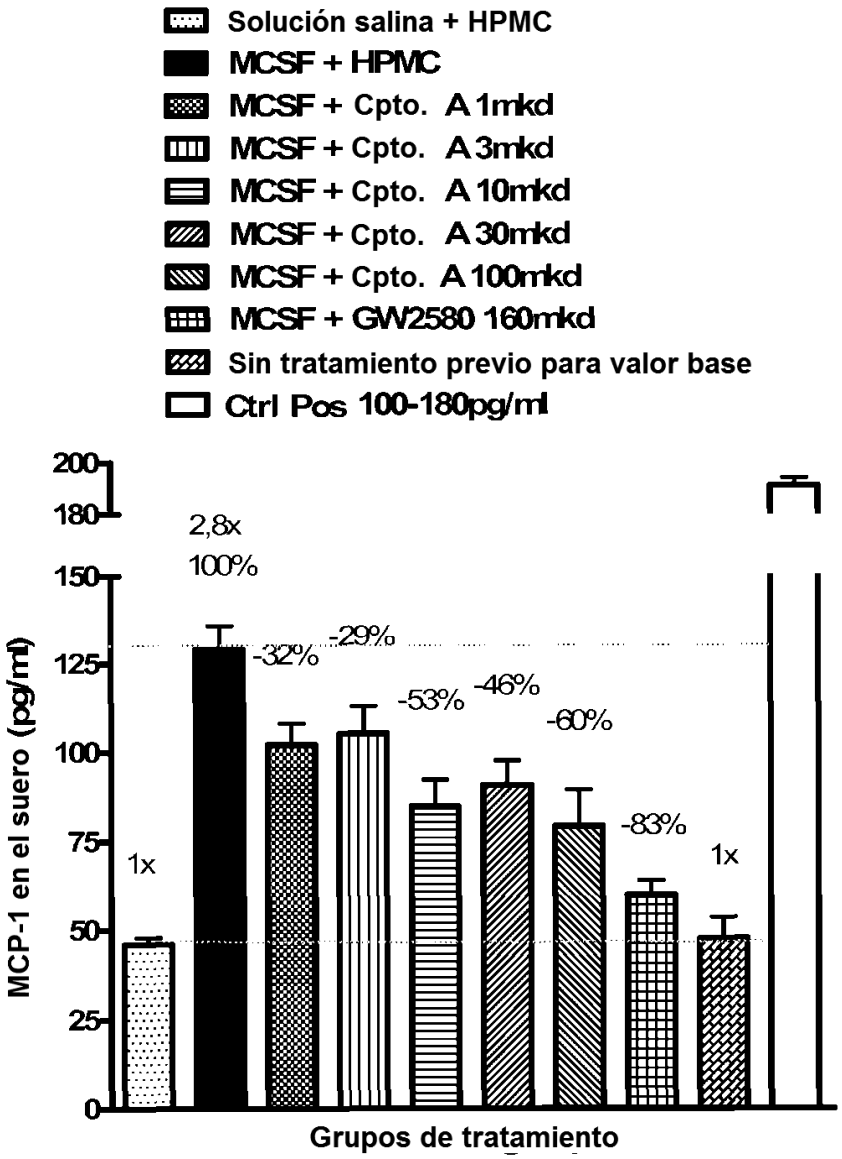

Solución salina + HPMC
MCSF + HPMC
MCSF + Cpto. A 1mkd
MCSF + Cpto. A 3mkd
MCSF + Cpto. A 10mkd
MCSF + Cpto. A 30mkd
MCSF + Cpto. A 100mkd
MCSF + GW2580 160mkd
Sin tratamiento previo para valor base
Ctrl Pos 100-180pg/ml
MCP-1 en el suero (pg/ml)
200
180
150
125
100
75
50
25
0
2,8x
100%
-32%
-29%
-53%
-46%
-60%
-83%
1x
1x
Grupos de tratamiento

FIG. 5

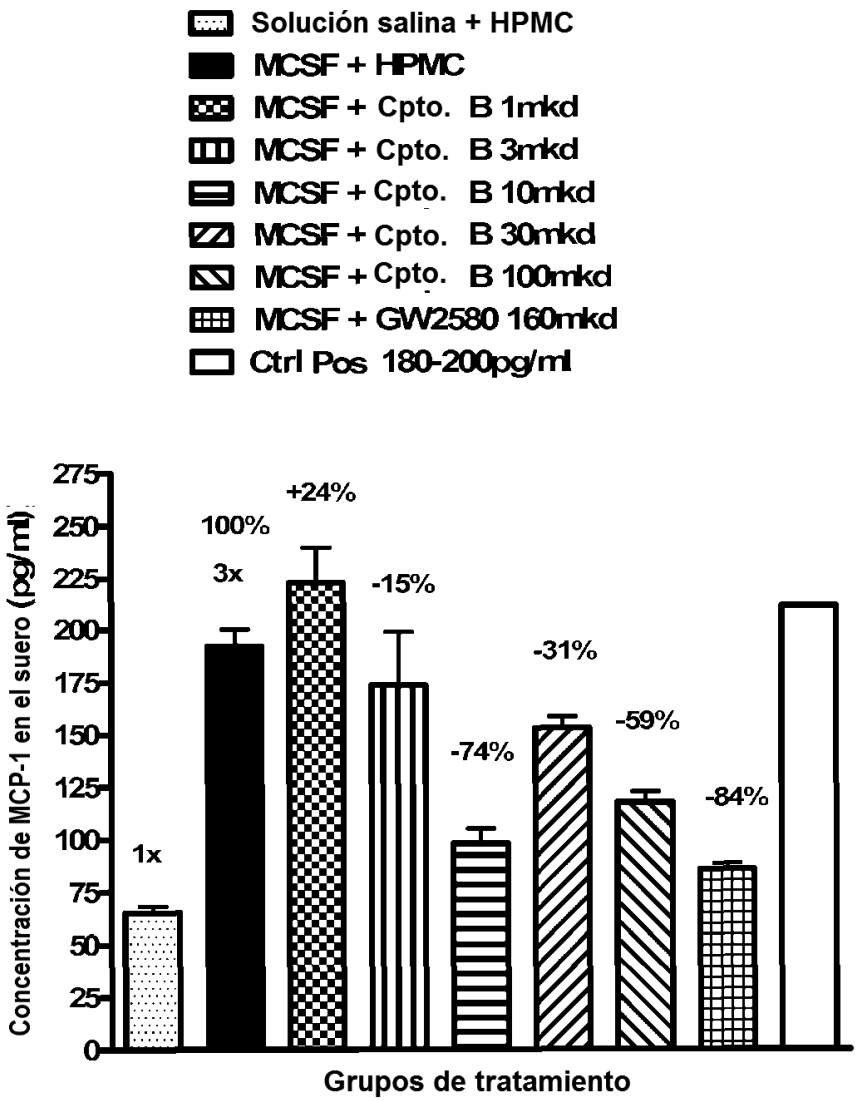

Solución salina + HPMC
MCSF + HPMC
MCSF + Cpto. B 1mkd
MCSF + Cpto. B 3mkd
MCSF + Cpto. B 10mkd
MCSF + Cpto. B 30mkd
MCSF + Cpto. B 100mkd
MCSF + GW2580 160mkd
Ctrl Pos 180-200pg/ml
Concentración de MCP-1 en el suero (pg/ml)
275
250
225
200
175
150
125
100
75
50
25
0
1x
100%
3x
+24%
-15%
-74%
-31%
-59%
-84%
Grupos de tratamiento

FIG. 6