

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 237**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.02.2013 PCT/IB2013/050870**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.08.2013 WO13114332**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2013 E 13712913 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2809668**

54 Título: **Compuestos de 4-(benzoimidazol-2-il)-tiazol y derivados aza relacionados**

30 Prioridad:

02.02.2012 WO PCT/IB2012/050489

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

12.09.2017

73 Titular/es:

**IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)
Hegenheimermattweg 91
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**CAROFF, EVA;
KELLER, MARCEL;
KIMMERLIN, THIERRY y
MEYER, EMMANUEL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 632 237 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 4-(benzoimidazol-2-il)-tiazol y derivados aza relacionados

La presente invención se refiere a compuestos 4-(benzoimidazol-2-il)-tiazol novedosos y derivados aza relacionados de Fórmula (I), y su uso como productos farmacéuticos. La invención también se refiere a aspectos que incluyen los procedimientos de preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas conteniendo uno o más compuestos de Fórmula (I), y especialmente sus usos como moduladores del receptor CXCR3.

Los receptores de quimiocinas son un grupo de receptores acoplados a proteínas G (GPCR) que unen ligandos de quimiocinas peptídicas con una alta afinidad. La función predominante de los receptores de quimiocinas es guiar el tráfico de leucocitos a los órganos linfáticos y tejidos en condiciones de reposo así como también durante la inflamación, pero también se ha reconocido un papel para ciertos receptores de quimiocinas sobre células no hematopoyéticas y sus progenitores.

El receptor de quimiocina CXCR3 es un receptor acoplado a proteína G que se une a las quimiocinas inflamatorias CXCL9 (inicialmente llamadas MIG, monocina inducida por interferón- γ [INF- γ]) CXCL10 (IP-10, proteína 10 inducible con INF- γ), y CXCL11 (I-TAC, quimioattractor a de las células T inducible por INF- γ). El CXCR3 es expresado principalmente sobre linfocitos T colaboradores tipo 1 activados (Th1), pero también está presente sobre las células asesinas naturales, macrófagos, células dendríticas y un subconjunto de linfocitos B. Los tres ligandos CXCR3 son expresados principalmente bajo condiciones inflamatorias, y la expresión en tejido saludable es muy baja. Las células que pueden expresar los ligandos CXCR3, por ejemplo después de la exposición a citoquinas inflamatorias, tales como interferón- γ o TNF- α , incluyen diversas células estromales, tales como células endoteliales, fibroblastos, células epiteliales, queratinocitos, pero también incluyen células hematopoyéticas tales como macrófagos y monocitos. La interacción de XCR3 y sus ligandos (de en el presente documento en adelante señalados como el eje CXCR3) está involucrada en la guía de las células portadoras de receptor a las ubicaciones específicas en el cuerpo, particularmente a los sitios de inflamación, lesión inmune y disfunción inmune, y también está asociado con daño tisular, la inducción de apoptosis, crecimiento celular y angiostasis. El CXCR3 y sus ligandos son elevados y altamente expresados en distintas situaciones patológicas incluyendo trastornos autoinmunes, inflamación, infección, rechazo de trasplante, fibrosis, neurodegeneración y cáncer.

Un papel del eje CXCR3 en los trastornos autoinmunes se corrobora por varias observaciones preclínicas y clínicas. Los trastornos autoinmunes en los que el análisis histológicos de las lesiones inflamatorias o los niveles séricos de los pacientes revelan niveles elevados de ligandos de CXCR3 o un número elevado de células positivas a CXCR3 incluyendo artritis reumatoide (RA, por sus siglas en inglés), lupus eritematoso sistémico (SLE, por sus siglas en inglés), nefritis del lupus, esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en inglés), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD, por sus siglas en inglés; comprendiendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), y diabetes mellitus tipo I (Groom, J. R. & Luster, A. D. *Immunol Cell Biol* 2011, 89, 207; Groom, J. R. & Luster, A. D. *Exp Cell Res* 2011, 317, 620; Lacotte, S., Brun, S., Muller, S. & Dumortier, H. *Ann N Y Acad Sci* 2009, 1173, 310.). Como la expresión de los ligandos de CXCR3 es muy baja en tejido sano, la evidencia correlativa citada anteriormente sugiere fuertemente un papel para el CXCR3 en las enfermedades autoinmunes humanas.

Los modelos de enfermedad preclínicos realizados con ratas deficientes en CXCR3, ratas deficientes en uno o más de los ligandos CXCR3 o el uso de anticuerpos que bloquean la función de ya sea, CXCR3 o uno de sus ligandos corrobora adicionalmente un papel para el eje CXCR3 en la patología inmune. Por ejemplo, se ha demostrado que las ratas deficientes en ya sea CXCR3 o el ligando de CXCR3 CXCL9 muestran una patología reducida en un modelo para nefritis del lupus (Menke, J. y *col.* *J Am Soc Nephrol* 2008, 19, 1177). En otro modelo animal para otra forma de inflamación renal, cistitis intersticial, se demostró que la administración de un anticuerpo que bloquea la función de CXCL10 reduce la patología en la cistitis inducida con ciclofosfamida (Sakthivel, S. K. y *col.* *J Immune Based Ther Vaccines* 2008, 6, 6.). De forma similar, bloquear el CXCL10 con un anticuerpo redujo la patología en un modelo en ratas de artritis reumatoide (Mohan, K. & Issekutz, T. B. *J Immunol* 2007, 179, 8463.). De forma similar, en un modelo murino de enfermedad inflamatoria intestinal, un anticuerpo que bloquea el CXCL10 podría prevenir la patología en un medio terapéutico (Singh, U. P. y *col.* *J Interferon Cytokine Res* 2008, 28, 31.) Adicionalmente, los experimentos realizados con tejido de ratas deficientes en CXCR3 sugieren un papel del CXCR3 en la enfermedad celiaca, otro trastorno del tipo autoinmune (Lammers, K. M. y *col.* *Gastroenterology* 2008, 135, 194.)

Las enfermedades inflamatorias que se asocian a una expresión elevada del eje CXCR3 incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, sarcoidosis, aterosclerosis y miocarditis (Groom, J. R. & Luster, A. D. *Immunol Cell Biol* 2011, 89, 207; Groom, J. R. & Luster, A. D. *Exp Cell Res* 2011, 317, 620).

Un estudio ha demostrado que las células positivas a CXCR3 se encuentran elevadas en los pulmones de fumadores con EPOC comparado con sujetos saludables y se encontró inmunoreactividad para el ligando CXCR3, CXCL10, presente en el epitelio bronquiolar de los sujetos control fumadores y no fumadores (Saetta, M. y *col.* *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165, 1404.). Estos descubrimientos sugieren que el eje CXCR3 puede estar involucrado en el reclutamiento de células inmunes que ocurre en las vías aéreas periféricas de fumadores con EPOC. De acuerdo con estas observaciones, un estudio preclínico de EPOC reveló una atenuación de la inflamación pulmonar aguda inducida por el humo del cigarro en ratas deficientes en CXCR3 (Nie, L. y *col.* *Respir Res* 2008, 9, 82.).

En una investigación de aterosclerosis, se encontró expresión de CXCR3 en todas las células T de las lesiones ateroscleróticas humanas. Los ligandos de CXCR3 CXCL9, CXCL10 y CXCL11 se encontraron todos en las células musculares lisas y endoteliales con esas lesiones, sugiriendo que están involucrados en el reclutamiento y retención de las células CXCR3 positivas, particularmente los linfocitos T activados, observados dentro de las lesiones de la pared vascular durante la aterogénesis (Mach, F. y col. *J Clin Invest* 1999, 104, 1041.).

Los estudios preclínicos además sustentan un papel del CXCR3 en el desarrollo de la aterosclerosis. La eliminación genética de CXCR3 en ratas que carecen de ApoE resulta en un desarrollo de lesión aterosclerótica reducido significativamente en la aorta abdominal (Veillard, N. R. y col. *Circulation* 2005, 112, 870).

También se ha sugerido un papel pivotal para el eje CXCR3 en las reacciones de rechazo luego de trasplantes de órganos y en la toxicidad relacionada con el trasplante de médula ósea (Groom, J. R. & Luster, A. D. *Exp Cell Res* 2011, 317, 620). Preclínicamente, las ratas deficientes en CXCR3 muestran una resistencia significativa a un rechazo de injerto (Hancock, W. W. y col. *J Exp Med* 2000, 192, 1515).

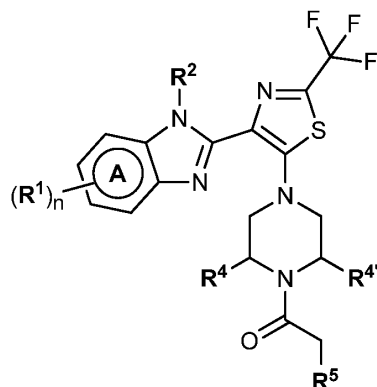
Las concentraciones plasmáticas del ligando CXCR3 también se correlacionan positivamente con diversas patologías hepáticas, incluyendo cirrosis hepática y fibrosis en humanos (Tacke, F., y col. *Liver Int* 2011, 31, 840). En el campo de la oncología, se ha propuesto el bloqueo del eje CXCR3 para ayudar a limitar la distribución metastásica de las células cancerígenas. Por ejemplo, la administración de la pequeña molécula AMG487 antagonista del receptor CXCR3 podría limitar la metástasis de células tumorales a los pulmones (Pradelli, E. y col. *Int J Cáncer* 2009, 125, 2586). Evidencia funcional para un papel del CXCR3 en la regulación de las células B en la leucemia linfocítica crónica (CLL) fue reportada por Trentin y colaboradores (Trentin, L. y col. *J Clin Invest* 1999, 104, 115.).

En el Sistema nervioso central, el bloqueo del eje CXCR3 puede tener efectos beneficiosos y prevenir la neurodegeneración. La expresión aumentada de CXCL10 en el SNC ha sido demostrada en isquemia, Enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple (MS), y encefalitis del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Por ejemplo, experimentos ex vivo han mostrado que el tejido derivados de ratas deficientes en ya sea CXCR3 o CXCL10, la muerte de células neuronales fue disminuida luego de tratamiento neurotóxico con NMDA al ser comparado con tejido derivado de ratas tipo salvajes (van Weering, H. R. y col. *Hippocampus* 2011, 21, 220). En un estudio buscando identificar moléculas tipo drogas que proporcionan neuroprotección contra la neurodegeneración inducida por fragmentos HTT en un modelo para enfermedad de Huntington, se identificaron dos antagonistas del receptor CXCR3 (Reinhart, P. H. y col. *Neurobiol Dis* 2011, 43, 248.)

Se desvelan diferentes derivados de 1-(piperazin-1-il)-2-heteroaril-etanona con actividad antagonista del receptor CXCR3 en el documento US 2010/280028 (documento WO 2010/126811).

Se ha descubierto sorprendentemente que derivados de tiazol particulares sustituidos en la posición 4 con un grupo benzoimidazol-2-ilo son moduladores potentes de CXCR3, lo que puede ser útil para el tratamiento de enfermedades que son mediadas o sostenidas a través del eje CXCR3, incluyendo trastornos autoinmunes (por ejemplo artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, nefritis del lupus, cistitis intersticial, enfermedad celiaca), trastornos inflamatorios (por ejemplo asma, EPOC, aterosclerosis, miocarditis, sarcoidosis), rechazo de trasplantes, fibrosis (por ejemplo cirrosis hepática), neurodegeneración y condiciones que involucran muerte neuronal (por ejemplo enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington) y cáncer.

1) En una primera realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I)



Fórmula (I)

en la que

el anillo A representa un anillo benceno, piridina, o pirimidina;

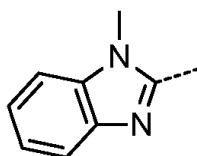
- (R¹)_n representa uno o dos sustituyentes opcionales cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; cicloalquilo (C₃₋₆) opcionalmente monosustituido con hidroxilo; alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₄); hidroxilo-alquilo (C₁₋₄); hidroxilo-alcoxi (C₂₋₄); hidroxilo; alquil (C₁₋₄)-sulfonilo; fenilo; heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con alquilo (C₁₋₄); -CO-alquilo (C₁₋₄); -CO-alcoxi (C₁₋₄); -(CH₂)_q-NR⁶R⁷, en el que R⁶ y R⁷ representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄), y q representa el número entero 0, 1, o 2; y -L-heterociclilo, en el que -L- representa -O- o -(CH₂)_r- en el que r representa el número entero 0, 1, o 2, y el heterociclilo independientemente es un anillo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros conteniendo uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), y oxo; R² representa hidrógeno, alquilo (C₁₋₄) o alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₂₋₄); R⁴ representa hidrógeno; y R^{4'} representa metilo; en el que el átomo de carbono al que está unido R^{4'} está en configuración (R) absoluta; y R⁵ representa
- arilo, donde dicho arilo está no sustituido, o mono-, di-, o tri-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₄); hidroxilo; hidroxilo-alquilo (C₁₋₄); heteroarilo de 5 miembros; y heterociclilo, donde el heterociclilo es un anillo saturado monocíclico de 5 a 7 miembros conteniendo uno o dos átomos nitrógeno, donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido en un nitrógeno teniendo una valencia libre con alquilo (C₁₋₄); o
 - heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde dicho heteroarilo está independientemente no sustituido, o mono-, di- o tri-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₄); hidroxilo; -CO-alcoxi (C₁₋₄); hidroxilo-alquilo (C₁₋₄); -alquilen(C₁₋₃)-NR¹⁰R¹¹ donde R¹⁰ y R¹¹ representan independientemente alquilo (C₁₋₃); fenilo; y heterociclilo, donde el heterociclilo es un anillo saturado monocíclico de 5 a 7 miembros conteniendo uno o dos átomos de nitrógeno, donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido en un nitrógeno teniendo una valencia libre con alquilo (C₁₋₄); o
 - heteroarilo de 9 a 10 miembros, donde dicho heteroarilo está independientemente no sustituido, o mono-, di-, o tri-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₄); hidroxilo; e hidroxilo-alquilo (C₁₋₄); o
 - heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 o 10 miembros; donde dicho heterociclilo consiste en un fenilo o anillo heteroarilo de 6 miembros (especialmente un anillo fenilo o piridina) que está fusionado a un anillo no aromático parcialmente insaturado o saturado de 5 o 6 miembros conteniendo un átomo de nitrógeno, y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno; donde dicho heterociclilo está unido al resto de la molécula a través de dicho átomo de nitrógeno no aromático; donde dicho grupo heterociclilo está no sustituido, o mono-, di- o tri-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno y oxo; o
 - heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 miembros; donde dicho heterociclilo consiste en un anillo pirazol o imidazol que está fusionado a un anillo no aromático parcialmente insaturado conteniendo uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno; donde dicho heterociclilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno aromático de dicho anillo pirazol o imidazol; donde dicho grupo heterociclilo está no sustituido, o mono-, o di-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo (C₁₋₄), y oxo; o
 - heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 o 10 miembros; donde dicho heterociclilo consiste en un fenilo o anillo heteroarilo de 6 miembros (especialmente un anillo fenilo, o piridina) que está fusionado a un a anillo no aromático parcialmente insaturado o saturado de 5 o 6 miembros conteniendo uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno; donde dicho heterociclilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono aromático; donde dicho grupo heterociclilo está no sustituido, o mono-, o di-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno y oxo.

Se pretende que las definiciones proporcionadas en el presente documento sean aplicadas de manera uniforme a los compuestos de Fórmula (I) como se definen en cualquiera de las realizaciones 1) a 33), y, cambiando lo que haya que cambiar, a través de la memoria descriptiva y las reivindicaciones a menos que una definición que establezca expresamente lo contrario proporcione una definición más amplia o limitada. Es bien entendido que una definición o definición preferida de un término define y puede reemplazar el termino respectivo independientemente de (y en combinación con) cualquier definición o definición preferida de cualquiera o todos los términos como se definen en el presente documento.

Los compuestos de Fórmula (I) como se definieron en cualquiera de las realizaciones 1) a 33), pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tal como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de Fórmula (I) como se definió en cualquiera de las realizaciones 1) a 33), pueden de esta forma estar presente como mezclas de estereoisómeros o en formas enriquecidas estereoisoméricas, preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden ser separadas en una forma conocida por un experto en la materia.

El término "enriquecido", por ejemplo cuando es usado en el contexto de los enantiómeros se entiende en el contexto de la presente invención que significa especialmente que el enantiómero respectivo está presente en una relación (cambiando lo que haya que cambiar: pureza) de al menos 70:30, y notablemente de al menos 90:10 (cambiando lo que haya que cambiar: pureza de 70 % / 90 %) con respecto al otro enantiómero respectivo. Preferentemente el término se refiere al enantiómero esencialmente puro respectivo. El término "esencialmente", por ejemplo cuando es usado en un término tal como "esencialmente puro" se debe entender en el contexto de la presente invención que significa esencialmente que el estereoisómero/ composición/ compuesto etc. respectivo consiste en una cantidad de al menos 90, especialmente de al menos 95, y notablemente de al menos 99 por ciento en peso del estereoisómero/ composición/ compuesto etc. respectivo.

En esta solicitud de patente, un enlace dibujado como líneas punteadas muestra el punto de unión del radical dibujado. Por ejemplo, el radical dibujado más abajo



es el grupo 1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilo.

En algunas situaciones, los compuestos de Fórmula (I) pueden contener formas tautoméricas. Tales formas tautoméricas son comprendidas en el ámbito de la presente invención. Por ejemplo, en caso que los compuestos presentes contengan anillos aromáticos heteroaromáticos conteniendo átomos de nitrógenos del anillo no sustituidos teniendo una valencia libre tal como imidazolilo, benzoimidazolilo, o [1,2,4]-triazolilo, tales anillos pueden estar presente en formas tautoméricas. Por ejemplo, el grupo benzoimidazol-2-ilo representa la forma tautomérica de 1H-benzoimidazol-2-ilo y 3H-benzoimidazol-2-ilo.

Para evitar cualquier duda, el término " $(R^1)_n$ " representa uno o dos sustituyentes opcionales " significa que n representa el entero 0 (es decir $(R^1)_n$ está ausente), 1 (es decir un R^1 está presente), o 2 (es decir dos R^1 están presentes). Un sustituyente R^1 puede estar unido al anillo A en una posición *orto* o *meta* a uno de los átomos de la cabeza del puente. En caso que un sustituyente R^1 sea referido como estando en posición *orto* a uno de los átomos de la cabeza del puente, esto significa que dicho sustituyente está unido en la posición 4 o 7 de, por ejemplo, un residuo benzoimidazol. De la misma manera, si un sustituyente R^1 es referido como estando en la posición *meta* a uno de los átomos de la cabeza del puente, esto significa que dicho sustituyente está unido en la posición 5 o 6 de un residuo benzoimidazol. Se entiende que, en caso que R^2 represente un hidrógeno, por ejemplo, un residuo benzoimidazol-2-ilo de los compuestos presentes puede estar presente en las formas tautoméricas 1H-benzoimidazol-2-ilo y 3H-benzoimidazol-2-ilo. De esta forma, las posiciones *orto* 4 y 7, respectivamente las dos posiciones *meta* 5 y 6, de tal residuo benzoimidazol-2-ilo son consideradas idénticas. Por ejemplo, se entiende que el grupo 4-metil-1H-benzoimidazol-2-ilo es el mismo que 7-metil-1H-benzoimidazol-2-ilo y 4-metil-3H-benzoimidazol-2-ilo y 7-metil-3H-benzoimidazol-2-ilo. De la misma forma, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo es tautomérico a 3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo; 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo es tautomérico a 3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo; y 7H-purin-8-ilo es tautomérico a 9H-purin-8-ilo.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, o bromo, preferentemente flúor o cloro.

El término "alquilo", usado solo o en combinación, se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada lineal o ramificada conteniendo uno a seis átomos de carbono. El término "alquilo (C_{x-y})" (x e y cada uno siendo un número entero), se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente conteniendo x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alquilo (C_{1-4}) contiene desde uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo (C_{1-4}) son metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec.*-butilo y *terc.*-butilo. Preferentemente son metilo y etilo. Más preferentemente es metilo. Para los sustituyentes R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} el término "alquilo (C_{1-4})" significa preferentemente metilo. Para los sustituyentes de los grupos arilo, heteroarilo, o heterociclilo, el término "alquilo (C_{1-4})" preferentemente significa metilo.

El término "alquileo (C_{1-3})", usado solo o en combinación, se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada lineal o ramificada bivalente conteniendo uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos son grupos metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2-CH_2-$) o propileno ($-CH_2-CH_2-CH_2-$) bivalentes.

El término "alcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-O- donde el grupo alquilo es como se definió anteriormente. El término "alcoxi (C₁₋₄)" (x e y cada uno siendo un número entero), se refiere a un grupo alcoxi como se definió anteriormente conteniendo x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alcoxi (C₁₋₄) se refiere a un grupo de fórmula alquil (C₁₋₄)-O- en el cual el término "alquilo (C₁₋₄)" como se definió anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi (C₁₋₄) son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, *sec.*-butoxi y *terc.*-butoxi. Preferentemente es metoxi. Para los sustituyentes de los grupos arilo, heteroarilo, o heterociclilo, el término "alcoxi (C₁₋₄)" preferentemente significa metoxi.

El término "fluoroalquilo (C₁₋₃)" se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente conteniendo uno a tres átomos de carbono en el cual uno o más (y posiblemente todos) átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. El término "fluoroalquilo (C_{x-y})" (x e y cada uno siendo un número entero) se refiere a un grupo fluoroalquilo como se definió anteriormente conteniendo x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo fluoroalquilo (C₁₋₃) contiene desde uno a tres átomos de carbono en el cual uno a siete átomos de hidrógeno ha sido reemplazado con flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo (C₁₋₃) incluyen trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, y difluorometilo. Preferentemente son los grupos fluoroalquilo (C₁) tales como trifluorometilo o difluorometilo.

El término "fluoroalcoxi (C₁₋₃)" se refiere a un grupo alcoxi como se definió anteriormente conteniendo uno a tres átomos de carbono en el cual uno o más (y posiblemente todos) átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. El término "fluoroalcoxi (C_{x-y})" (x e y cada uno siendo un número entero) se refiere a un grupo fluoroalcoxi como se definió anteriormente conteniendo x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo fluoroalcoxi (C₁₋₃) que contiene desde uno a tres átomos de carbono en el cual uno a siete átomos de hidrógeno ha sido reemplazado con flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalcoxi (C₁₋₃) incluyen trifluorometoxi, difluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Se prefieren los grupo fluoroalcoxi (C₁) tales como trifluorometoxi y difluorometoxi. El más preferido es el trifluorometoxi.

El término "cicloalquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un anillo carbocíclico saturado conteniendo tres a siete átomos de carbono. El término "cicloalquilo (C_{x-y})" (x e y cada uno siendo un número entero), se refiere a un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente conteniendo x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo cicloalquilo (C₃₋₇) contiene desde tres a siete átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo. Se prefieren ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "cicloalquilo, donde opcionalmente un átomo de carbono del anillo puede ser reemplazado por oxígeno", se refiere a un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente. Adicionalmente, un átomo de carbono del anillo de dicho cicloalquilo puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, tal como en un grupo oxetan-3-ilo.

El término "cicloalquilo, opcionalmente mono-sustituido con hidroxilo", se refiere a un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente. Adicionalmente, un átomo de carbono del anillo de dicho cicloalquilo puede estar sustituido con un grupo hidroxilo. Un ejemplo es 1-hidroxilo-ciclopropil-1-ilo.

El término "arilo", usado solo o en combinación, representa fenilo o naftilo. Los grupos arilo mencionados anteriormente son no sustituidos o sustituidos como se definió explícitamente.

Para el sustituyente "R⁵" que representa arilo, el término especialmente representa fenilo. Tal grupo arilo está no sustituido, o mono-, di-, o tri-sustituido hidroxilo como se definió explícitamente. Especialmente tal grupo arilo está no sustituido, o mono-, di-, o tri-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₄); hidroxilo; -CO-alcoxi (C₁₋₄); hidroxilo-alquilo (C₁₋₄); heteroarilo de 5 miembros; y heterociclilo, donde el heterociclilo es anillo saturado monocíclico de 5 a 7 miembros conteniendo uno o dos átomos de nitrógeno, donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido sobre un nitrógeno teniendo una valencia libre con alquilo (C₁₋₄) (notablemente este está no sustituido, o mono-, o di-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); y halógeno). Los ejemplos de "R⁵" representando arilo son 2-fluoro-4-metoxi-fenilo, naftalen-2-ilo, naftalen-1-ilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo, 2-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo, 3-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo, y 2-(pirazol-1-il)-fenilo.

El término "heteroarilo", usado solo o en combinación, significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros conteniendo uno a un máximo de cuatro heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de tales grupo heteroarilo son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, pirrolopirazinilo, imidazopiridinilo, imidazopiridazinilo, e imidazotiazolilo. Los grupos heteroarilos antes mencionados están no sustituidos o sustituidos como se definió explícitamente.

En caso de que un sustituyente "R¹" represente un "heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con alquilo (C₁₋₄)", el término "heteroarilo" representa los grupos de 5 miembros antes mencionados.

Los ejemplos de tales grupos heteroarilo de 5 miembros como se usan para R¹ son especialmente grupos heteroarilo de 5 miembros que contienen nitrógeno tales como por ejemplo oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, y triazolilo; donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos con alquilo (C₁₋₄) (especialmente metilo). Especialmente tales grupos son oxadiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo (C₁₋₄) (notablemente [1,2,4]-oxadiazol-3-ilo opcionalmente sustituido con metilo, en particular 5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo), y triazolilo opcionalmente sustituido con alquilo (C₁₋₄) (en particular [1H-[1,2,4]-triazol-1-ilo).

En el caso que "R⁵" represente "heteroarilo", el término significa los grupos antes mencionados. En una realización, el término especialmente se refiere a pirazolilo (especialmente pirazol-1-ilo), triazolilo (especialmente [1,2,4]-triazol-1-ilo, [1,2,3]-triazol-1-ilo, [1,2,3]-triazol-2-ilo), indazolilo (especialmente indazol-1-ilo, indazol-3-ilo), pirrolopiridinilo (especialmente pirrolo[2,3-c]piridin-1-ilo, pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo), indolilo (especialmente indol-1-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-4-ilo), imidazopiridinilo (especialmente imidazo[4,5-c]piridin-1-ilo, imidazo[4,5-c]piridin-3-ilo, imidazo[4,5-b]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo), benzoimidazolilo (especialmente benzoimidazol-1-ilo, benzoimidazol-2-ilo), imidazopiridazinilo (especialmente imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilo), pirazolopiridinilo (especialmente pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilo, pirazolo[3,4-b]piridin-2-ilo), pirrolopirazinilo (especialmente pirrolo[2,3-b]pirazin-5-ilo); y adicionalmente, el término se refiere a tiazolilo (especialmente tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo), piridinilo (especialmente piridin-3-ilo, piridina-2-ilo, piridina-4-ilo), benzotiofenilo (especialmente benzo[b]tiofen-3-ilo), benzofuranilo (especialmente benzofuran-3-ilo), benzoisoxazolilo (especialmente benzo[d]isoxazol-3-ilo), quinolinilo (especialmente quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo), quinoxalinilo (especialmente quinoxalin-6-ilo); y adicionalmente: oxadiazolilo (especialmente [1,3,4]oxadiazol-3-ilo).

En una sub-realización adicional de "R⁵" representando "heteroarilo", el término preferentemente significa un anillo aromático monocíclico de 5 miembros o bicíclico de 9 miembros conteniendo uno a (un máximo de) tres (especialmente 1 o 2) heteroátomos, donde uno de dicho heteroátomos es nitrógeno, y los heteroátomos remanentes, si hay presente, son independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. En una sub-realización adicional, tal heteroarilo como se usa para el sustituyente "R⁵" está preferentemente unido al resto de la molécula a dicho átomo de nitrógeno. Los ejemplos de tales grupos heteroarilo particulares son pirazol-1-ilo, [1,2,4]-triazol-1-ilo, indazol-1-ilo, pirrolo[2,3-c]piridin-1-ilo, pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, indol-1-ilo, imidazo[4,5-c]piridin-1-ilo, imidazo[4,5-c]piridin-3-ilo, imidazo[4,5-b]piridin-3-ilo, benzoimidazol-1-ilo, pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilo, pirazolo[3,4-b]piridin-2-ilo, y pirrolo[2,3-b]pirazin-5-ilo. Los grupos heteroarilo mencionados anteriormente como se usan para el sustituyente "R⁵" están no sustituidos o sustituidos explícitamente como se definió. En particular, los grupos heteroarilo antes mencionados están no sustituidos, o mono, di-, o tri-sustituido (especialmente no sustituido, o mono-, o di-sustituido), donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₄); e hidroxilo. En una sub-realización, los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); halógeno; y ciano. En otra realización, los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄) y halógeno.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo como se usan para el sustituyente "R⁵" son 3-metil-pirazol-1-ilo, 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, 3-trifluorometil-pirazol-1-ilo, 3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-ilo, indazol-1-ilo, pirrolo[2,3-c]piridin-1-ilo, pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, 6-cloro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, 7-cloro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-ilo, 3-cloro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, 2-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, 3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, 6-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, 6-metoxi-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, indol-1-ilo, 5-fluoro-indol-1-ilo, 6-fluoro-indol-1-ilo, 7-fluoro-indol-1-ilo, 4-cloro-indol-1-ilo, 2-metil-indol-1-ilo, 7-metil-indol-1-ilo, 3-ciano-indol-1-ilo, 7-ciano-indol-1-ilo, 5-fluoro-3-metil-indol-1-ilo, 5,6-dicloro-indol-1-ilo, 4-metoxi-indol-1-ilo, 5-cloro-6-metoxi-indol-1-ilo, 6-trifluorometil-indol-1-ilo, imidazo[4,5-c]piridin-1-ilo, imidazo[4,5-c]piridin-3-ilo, imidazo[4,5-b]piridin-3-ilo, pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilo, pirazolo[3,4-b]piridin-2-ilo, 3-cloro-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-ilo, benzoimidazol-1-ilo, 2-metil-benzoimidazol-1-ilo, y 2-trifluorometil-benzoimidazol-1-ilo; y, adicionalmente, 2-metil-tiazol-4-ilo, 2,4-dimetil-tiazol-5-ilo, 1H-indazol-3-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, 5-cloro-1H-indol-3-ilo, 5-fluoro-1H-indol-3-ilo, 1-metil-1H-indol-3-ilo, 5-metoxi-1H-indol-3-ilo, 5-cloro-1H-benzoimidazol-2-ilo, piridin-3-ilo, 6-metoxi-benzofuran-3-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, 5-cloro-benzo[b]tiofen-3-ilo, benzo[d]isoxazol-3-ilo 5-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-ilo, 5-metil-benzo[d]isoxazol-3-ilo, quinoxalin-6-ilo, quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo, 2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, y 6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilo. Los ejemplos particulares adicionales son pirazol-1-ilo, 4-cloro-pirazol-1-ilo, 5-metil-pirazol-1-ilo, 4-metil-pirazol-1-ilo, 3-metoxicarbonil-pirazol-1-ilo, 4-dimetilaminometil-3-metil-pirazol-1-ilo, 4-dimetilaminometil-3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, 3-fenil-pirazol-1-ilo, 5-fenil-pirazol-1-ilo, 4-piperidin-4-il-pirazol-1-ilo, 4-(1-metil-piperidin-4-il)-pirazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, 3-bromo-[1,2,4]triazol-1-ilo, 3-metil-[1,2,4]triazol-1-ilo, 5-metil-[1,2,4]triazol-1-ilo, 3-dimetilaminometil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-2-ilo, 4-fenil-[1,2,3]triazol-1-ilo, y 2-hidroximetil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo; y, adicionalmente, 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-3-ilo, 5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-3-ilo, 2-metil-piridin-5-ilo, 2,6-dimetil-piridin-4-ilo, y 4,6-dimetil-piridin-2-ilo.

El término "heterociclilo", en el que "heterociclilo es independientemente un anillo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros conteniendo uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno", como se usa para los sustituyentes R¹, significa por ejemplo grupos azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, y tetrahidropiran-4-ilo; donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyentes selecciona independientemente de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), y oxo. Los ejemplos particulares de son azetidino-3-ilo, pirrolidino-1-ilo, 3-metoxi-pirrolidino-1-ilo, 2-oxo-pirrolidino-1-ilo, piperidino-4-ilo, 1-metil-piperidino-4-ilo, piperidino-1-ilo, 4-metil-piperazino-1-ilo, morfolino-4-ilo, y tetrahidropiran-4-ilo.

El término "heterociclilo", en el que "heterociclilo es un anillo saturado monocíclico de 5 a 7 miembros conteniendo uno o dos átomos de nitrógeno", como se usa para los sustituyentes de los grupos aromáticos R^5 , representa por ejemplo grupos pirrolidinilo, piperidinilo, y piperazinilo, notablemente grupos piperidinilo y piperazinilo; donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido en un nitrógeno teniendo una valencia libre con alquilo (C_{1-4}) (especialmente metilo). Los ejemplos particulares son pirrolidin-1-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, y notablemente los grupos heterociclilo de 6 miembros piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, piperidin-1-ilo, y 4-metil-piperazin-1-ilo.

El término "heterociclilo", en el que "heterociclilo" es un "heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 o 10 miembros", como se usa para los sustituyentes R^5 , representa un fenilo o anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros (notablemente conteniendo uno o dos átomos de nitrógeno) como se definió anteriormente (especialmente un anillo fenilo, piridina, pirazol o imidazol) el cual está fusionado a un anillo no aromático parcialmente insaturado o saturado de 5 o 6 miembros conteniendo uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno (especialmente oxígeno y nitrógeno). Los ejemplos de tales grupos comprendiendo un fenilo o anillo heteroarilo de 6 miembros son 2,3-dihidro-benzofuranilo, 4*H*-benzo[1,3]dioxinilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 2*H*-cromenilo, cromanilo, y especialmente los grupos conteniendo nitrógeno 1,3-dihidroindol-1-ilo, 1,3-dihidro-benzoimidazol-1-ilo, 3*H*-benzooxazol-3-ilo, 3,4-dihidro-1*H*-quinolin-1-ilo, 2,3-dihidro-4*H*-benzo[1,4]oxazin-4-ilo, 1,3-dihidro-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-ilo, y 3*H*-oxazolo[4,5-*b*]piridina-3-ilo. Adicionalmente, ejemplos de tales heterociclilo comprendiendo un anillo heteroarilo de 5 miembros son grupos 1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]piridinilo y 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-*c*]piridinilo tales como especialmente 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]piridin-1-ilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]piridin-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-*c*]piridin-3-ilo, y 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-*c*]piridin-1-ilo. Para evitar cualquier duda, en caso que un anillo no aromático de 5 o 6 miembros esté fusionado a dicho fenilo o anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, se entiende que tal anillo comprende el enlace aromático entre los átomos de la cabeza de puente pero no un enlace insaturado adicional; mientras en caso que un anillo no aromático de 5 o 6 miembros insaturado esté fusionado a dicho fenilo o anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, se entiende que tal anillo comprende el enlace aromático entre los átomos de la cabeza de puente y al menos un enlace insaturado adicional. Se prefieren aquellos grupos donde dentro del significado anterior el anillo fusionado está saturado.

Los ejemplos particulares de fragmentos que forman un anillo de 5 o 6 miembros no aromático saturado o parcialmente insaturado fusionado a un fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros son $-(CH_2)_s-O-$, donde s representa el entero 2 o 3; $-CH=CH-CH_2-O-$; $-O-(CH_2)_t-O-$, donde t representa el entero 1 o 2; $-O-CH=CH-O-$; y especialmente el nitrógeno conteniendo fragmentos $-(CH_2)_u-N-$, donde u representa el entero 2 o 3; $-(CH_2)_v-(CO)-N-$, donde v representa el entero 1 o 2; $-(CO)-(CH_2)_2-N-$; $-O-(CH_2)_2-N-$; $-N-(CO)-N-$; $-O-(CO)-N-$; $-O-(CH_2)-(CO)-N-$. Adicionalmente, un ejemplo particular de un fragmento que forma un anillo de 6 miembros no aromático saturado o parcialmente insaturado fusionado a un anillo heteroarilo de 5 miembros es $-(CH_2)_2-N-(CH_2)-$. Especialmente, fragmentos que forman un anillo de 5 o 6 miembros saturado o parcialmente insaturado son $-(CH_2)_u-N-$, donde u representa el entero 2 o 3; $-(CH_2)_v-(CO)-N-$, donde v representa el entero 1 o 2; $-(CO)-(CH_2)_2-N-$; $-O-(CH_2)_2-N-$; $-N-(CO)-N-$; $-O-(CO)-N-$; $-O-(CH_2)-(CO)-N-$, y, adicionalmente, $-(CH_2)_2-N-(CH_2)-$. Se entiende que en los fragmentos anteriores, si están presentes, un átomo de nitrógeno teniendo una valencia libre puede estar unido al resto de la molécula, o puede estar no sustituido (es decir es NH) o sustituido (especialmente con alquilo (C_{1-4})) como se definió explícitamente. Preferentemente, un grupo heterociclilo como se definió anteriormente puede estar unido al resto de la molécula ya sea a través de un átomo de carbono aromático parte de un fenilo o anillo heteroarilo de 6 miembros, o a través de un átomo de nitrógeno aromático parte de un anillo heteroarilo de 5 miembros, o a través de un átomo de nitrógeno no aromático parte de dicho anillo no aromático saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros.

En una realización preferida adicional, el término "heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 o 10 miembros" como se usa para el sustituyente R^5 se refiere a un heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 o 10 miembros; donde dicho heterociclilo está unido al resto de la molécula ya sea a través de un átomo de nitrógeno aromático parte de un anillo heteroarilo de 5 miembros (es decir dicho grupo heteroarilo de 5 miembros que está fusionado al anillo no aromático saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno aromático teniendo una valencia libre, donde dicho átomo de nitrógeno está unido a través del grupo $-CH_2-$ al resto de la molécula); o a través de un átomo de nitrógeno no aromático (es decir dicho anillo no aromático parcialmente insaturado o saturado de 5 o 6 miembros fusionado contiene al menos un átomo de nitrógeno, donde dicho átomo de nitrógeno está unido a través del grupo $-CH_2-$ al resto de la molécula; donde, en una sub-realización, dicho nitrógeno está preferentemente en posición alfa al anillo aromático; en una sub-realización adicional el residuo aromático de tal heterociclilo unido a través de un átomo de nitrógeno no aromático al resto de la molécula es preferentemente fenilo o piridina, especialmente fenilo). Los ejemplos del primer tipo de tales grupos son 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]piridin-1-ilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]piridin-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-*c*]piridin-3-ilo, y 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-*c*]piridin-1-ilo; ejemplos del último son 1,3-dihidroindol-1-ilo, 1,3-dihidro-benzoimidazol-1-ilo, 3*H*-benzooxazol-3-ilo, 3,4-dihidro-quinolin-1-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilo, 1,3-dihidro-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-ilo, y 3*H*-oxazolo[4,5-*b*]piridina-3-ilo. Los grupos heterociclilo mencionados anteriormente son no sustituidos, o mono-, di- o tri-sustituido como se definió explícitamente.

En caso que un sustituyente oxo esté presente, tal sustituyente oxo está preferentemente en posición alfa a un heteroátomo no aromático, especialmente en posición alfa a un nitrógeno no aromático el que está unido al resto de la molécula. En caso que dicho anillo no aromático parcialmente insaturado o saturado de 5 o 6 miembros fusionado contenga dos heteroátomos que están separados por un átomo de carbono (por ejemplo 1,3-dihidro-benzoimidazol-

1-ilo, 3H-benzooxazol-3-ilo, o 1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilo), preferentemente un sustituyente oxo está presente sobre dicho átomo de carbono separador, donde los sustituyentes remanente, si está presente, se seleccionan de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), y halógeno (notablemente alquilo (C₁₋₄)).

5 Notablemente, los grupos heterociclilo antes mencionados está no sustituidos, o mono-sustituido con oxo en la posición alfa a un nitrógeno no aromático que está unido al resto de la molécula, o, en caso que el átomo de nitrógeno del anillo teniendo una valencia libre esté presente, mono-sustituido con alquilo (C₁₋₄) sobre dicho átomo de nitrógeno, o di-sustituido, donde un sustituyente es oxo en la posición alfa a un nitrógeno no aromático que está unido al resto de la molécula, y los sustituyentes remanentes se seleccionan de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), y halógeno (notablemente alquilo (C₁₋₄), especialmente sobre un átomo de nitrógeno teniendo una valencia libre), o tri-sustituido, donde un sustituyente es oxo en la posición alfa a un nitrógeno aromático que está unido al resto de la molécula, y los sustituyentes remanentes son ambos metilo o flúor en la posición alfa a dicho sustituyente oxo. En caso que dicho heterociclilo comprenda un anillo heteroarilo de 5 miembros tales grupos están preferentemente sustituidos con alquilo (C₁₋₄) sobre un átomo de nitrógeno no aromático.

15 Los ejemplos particulares de tales grupos heterociclilo son 3H-benzooxazol-2-ona-3-ilo, 2,3-dihidro-pirrol[2,3-b]piridin-1-ilo, 1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona-3-ilo, 1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona-1-ilo, 3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona-1-ilo, 2,3-dihidro-indol-1-ilo, 1,3-dihidro-indol-2-ona-1-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilo, 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona-4-ilo, 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona-1-ilo, y 2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona-1-ilo; y, adicionalmente, 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona-6-ilo. Los ejemplos particulares adicionales son 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilo, 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-2-ilo, 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-3-ilo, 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-1-ilo, 2-oxo-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-3-ilo, 4-fluoro-2-oxo-3H-benzooxazol-3-ilo, 2,3-dioxo-1H-indol-1-ilo, 4-metil-2-oxo-3H-benzooxazol-3-ilo, 3,3-difluoro-2-oxo-1,3-dihidro-indol-1-ilo, y 3,3-dimetil-2-oxo-1,3-dihidro-indol-1-ilo.

El término "ciano" se refiere a un grupo -CN.

25 El término "oxo" se refiere al grupo =O, es decir un átomo de carbono sustituido con oxo es un grupo carbonilo (C=O)-.

El término "alcoxi (C_{x-y})-alquilo (C_{x-y})" se refiere a un grupo alquil(C_{x-y})-O-alquilo (C_{x-y}) donde los grupos alquilo son como se definió anteriormente. Un ejemplo es el 2-metoxi-etilo.

El término "alcoxi (C_{x-y})-alcoxi (C_{x-y})" se refiere a un grupo alquil(C_{x-y})-O-alquil(C_{x-y})-O- donde los grupos alquilo son como se definió anteriormente. Un ejemplo es 2-metoxi-etoxi.

30 Un ejemplo de un grupo -CO-(C₁₋₄)alquilo es -CO-CH₃; de la misma forma, un ejemplo de un grupo -CO-alcoxi (C₁₋₄) es -CO-OCH₃.

Las realizaciones adicionales de la invención se describen en lo sucesivo en el presente documento:

35 2) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en la que (R¹)_n representa uno o dos sustituyentes opcionales cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; hidroxil; alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₄); hidroxil-alquilo (C₁₋₄); hidroxil-alcoxi (C₂₋₄); alquil(C₁₋₄)-sulfonilo; y fenilo.

40 3) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en la que (R¹)_n representa uno o dos sustituyentes opcionales (especialmente un sustituyente opcional) cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; hidroxil; e hidroxil-alquilo (C₁₋₄) (especialmente metilo, cloro, hidroxil, e hidroximetilo).

4) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en la que (R¹)_n representa uno o dos sustituyentes opcionales (especialmente un sustituyente opcional) cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); halógeno; hidroxil; e hidroxil-alquilo (C₁₋₄) (especialmente metilo, cloro, hidroxil, e hidroximetilo).

45 5) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en la que

A. (R¹)_n está ausente, o

B. (R¹)_n representa uno o dos sustituyentes; en el que

50 • uno de dichos sustituyentes está unido en una posición meta a uno de los átomos de cabeza de puente del anillo A, donde tal sustituyente meta se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; cicloalquilo (C₃₋₆) opcionalmente mono-sustituido con hidroxil; alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₄); hidroxil-alquilo (C₁₋₄); hidroxil-alcoxi (C₂₋₄); hidroxil; alquil(C₁₋₄)-sulfonilo; fenilo; heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con alquilo (C₁₋₄); -CO-alquilo (C₁₋₄); -CO-alcoxi (C₁₋₄); -(CH₂)_q-NR⁶R⁷, donde R⁶ y R⁷ representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄); y q representa el entero 0, 1, o 2; y -L-heterociclilo, donde -L-

representa -O- o $-(CH_2)_r-$ donde r representa el entero 0, 1, o 2; y el heterociclilo es independientemente un anillo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros conteniendo uno o dos heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno y oxígeno, donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), y oxo;

- 5
- y el otro de dicho sustituyente, si está presente, está unido en la otra posición meta u orto a los átomos de cabeza de puente del anillo A, donde tal sustituyente en posición meta y orto se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); halógeno; y ciano; o

10 C. (R¹)_n representa un sustituyente; donde dicho sustituyente está unido en posición orto a uno de los átomos de cabeza de puente del anillo A, donde dicho sustituyente orto se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); halógeno; e hidroxilo.

6) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en la que

- A. (R¹)_n está ausente, o
B. (R¹)_n representan uno o dos sustituyentes; en el que

- 15
- uno de dichos sustituyentes está unido en posición meta a uno de los átomos de cabeza de puente del anillo A, en el que tal sustituyente meta se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); metoxi; trifluorometilo; trifluorometoxi; halógeno; ciano; ciclopropilo opcionalmente mono-sustituido con hidroxilo; metoxi-etoxi; hidroxilo-alquilo (C₁₋₂); hidroxilo-etoxi; hidroxilo; metil-sulfonilo; fenilo; heteroarilo de 5 miembros seleccionado de triazolilo, y oxadiazolilo el cual está opcionalmente sustituido con metilo;
- 20
- -CO-metilo; -CO-metoxi; $-(CH_2)_q-NR^6R^7$, donde R⁶ y R⁷ representan independientemente hidrógeno o metilo; y q representa el entero 0, 1, o 2; -O-(azetidín-3-il); y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo, en el que r representa el entero 0, 1 o 2, y donde el heterociclilo se selecciona independientemente de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, y tetrahidropiranilo, y en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado de metilo, metoxi, y oxo;

- 25
- y el otro de dichos sustituyentes, si está presente, está unido en la otra posición meta o en orto a uno de los átomos de cabeza de puente del anillo A, donde tal sustituyente en posición meta y orto se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo; metoxi; trifluorometilo; y halógeno; o

30 C. (R¹)_n representa un sustituyente; en el que dicho sustituyente está unido en posición orto a uno de los átomos de cabeza de puente del anillo A, donde dicho sustituyente orto se selecciona del grupo que consiste en metilo; metoxi; trifluorometilo; fluoro; cloro; e hidroxilo.

7) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en la que

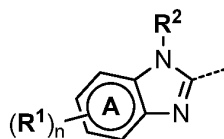
A. (R¹)_n está ausente, o

- 35
- B. (R¹)_n representa un sustituyente; en el que dicho sustituyente está unido en posición meta a un átomo de cabeza de puente del anillo A; en el que dicho sustituyente meta se selecciona independientemente del grupo que consiste en fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; cicloalquilo (C₃₋₆) opcionalmente mono-sustituido con hidroxilo; alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₄); hidroxilo-alquilo (C₁₋₄); hidroxilo-alcoxi (C₂₋₄); heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con alquilo (C₁₋₄); $-(CH_2)_q-NR^6R^7$, en el que R⁶ y R⁷ representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄); y q representa el entero 0, 1, o 2; y -L-heterociclilo, en el que -L- representa -O- o $-(CH_2)_r-$ en el que r representa el entero 0, 1, o 2; y el heterociclilo es independientemente un anillo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros conteniendo uno o dos heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno y oxígeno, en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), y oxo; o
- 40

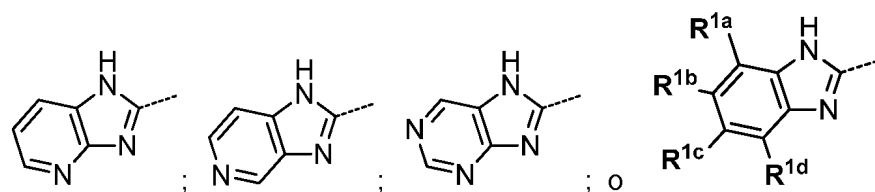
C. (R¹)_n representa dos sustituyentes halógeno; o

- 45
- D. (R¹)_n representa un sustituyente; en el que dicho sustituyente está unido en posición orto a uno de los átomos de cabeza de puente del anillo A, en el que dicho sustituyente orto se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); halógeno; e hidroxilo.

8) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en la que el grupo



representa



en las que

- R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} todos representan hidrógeno;

o

- 5 • R^{1a} y R^{1d} ambos representan hidrógeno;

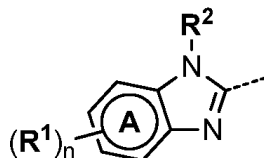
- 10 • uno de R^{1b} y R^{1c} se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; cicloalquilo (C₃₋₆) opcionalmente mono-sustituido con hidroxilo; alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₄); hidroxilo-alquilo (C₁₋₄); hidroxilo-alcoxi (C₂₋₄); hidroxilo; alquil(C₁₋₄)-sulfonilo; fenilo; heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con alquilo (C₁₋₄); -CO-alquilo (C₁₋₄); -CO-alcoxi (C₁₋₄); -(CH₂)_q-NR⁶R⁷, en el que R⁶ y R⁷ representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄); y q representa el entero 0, 1, o 2; y -L-heterociclilo, en el que -L- representa -O- o -(CH₂)_r en el que r representa el entero 0, 1, o 2; y el heterociclilo es independientemente un anillo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros conteniendo uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), y oxo;

- 15 • y el otro R^{1b} y R^{1c} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); y halógeno;

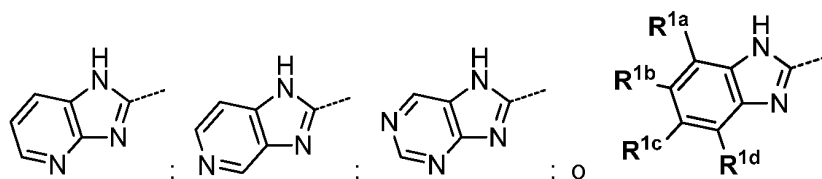
o

- uno de R^{1a} y R^{1d} es halógeno; y los R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} remanentes todos representan hidrógeno.

- 20 9) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en la que el grupo



representa



en los que

- 25 • R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} todos representan hidrógeno;

o

- 30 • uno de R^{1b} y R^{1c} se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); metoxi; trifluorometilo; trifluorometoxi; halógeno; ciano; ciclopropilo opcionalmente mono-sustituido con hidroxilo; metoxi-etoxi; hidroxilo-alquilo (C₁₋₂); hidroxilo-etoxi; hidroxilo; metil-sulfonilo; fenilo; heteroarilo de 5 miembros seleccionado de triazolilo, y oxadiazolilo que está opcionalmente sustituido con metilo; -CO-metilo; -CO-metoxi; -(CH₂)_q-NR⁶R⁷, en el que R⁶ y R⁷ representan independientemente hidrógeno o metilo; y q representa el entero 0, 1, o 2; -O-(azetidín-3-il); y -(CH₂)_r-heterociclilo, en el que r representa el entero 0, 1 o 2, y en el que el heterociclilo se selecciona independientemente de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, y tetrahidropiranilo, y en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado de metilo, metoxi, y oxo;

- 35 • y los R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} remanentes todos representan hidrógeno

o

- uno de R^{1b} y R^{1c} se selecciona del grupo que consiste en metilo; metoxi; y halógeno;
- uno de R^{1a} y R^{1d} , o el otro de R^{1b} y R^{1c} se selecciona del grupo que consiste en metilo; metoxi; y halógeno;
- y los R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} remanentes todos representan hidrógeno;

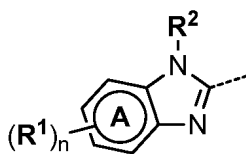
o

- 5
- uno de R^{1a} y R^{1d} se selecciona del grupo que consiste en metilo; metoxi; trifluorometilo; halógeno e hidroxilo;
 - y los R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} remanentes todos representan hidrógeno.

10) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 9), en la que R^2 representa hidrógeno, o alquilo (C₁₋₄).

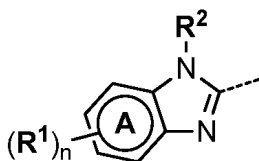
- 10
- 11) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 9), en la que R^2 representa hidrógeno.

12) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 10), en la que el anillo **A** se selecciona de un anillo benceno, piridina, o una pirimidina de modo tal que el grupo



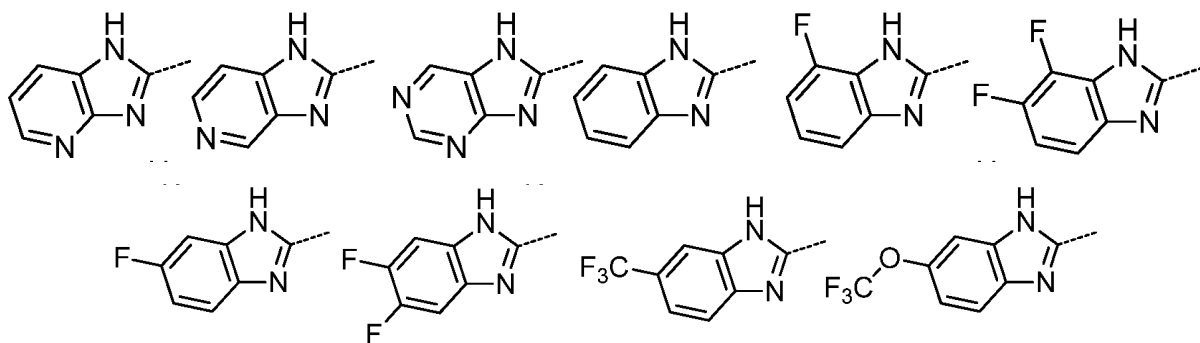
- 15
- representa un benzoimidazol-2-ilo, un imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, un imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, o un grupo purin-8-ilo; donde dichos grupos están independientemente no sustituidos o sustituidos con R^2 y/o $(R^1)_n$ como se definió explícitamente (donde, en una sub-realización, los grupos imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, y purin-8-ilo son especialmente no sustituidos).

13) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en la que el grupo

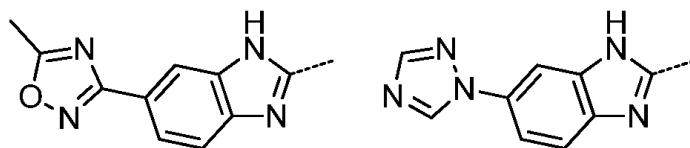


- 20
- representa un grupo independientemente seleccionado de cualquiera de los siguientes grupos A, B, C, y D:

A.

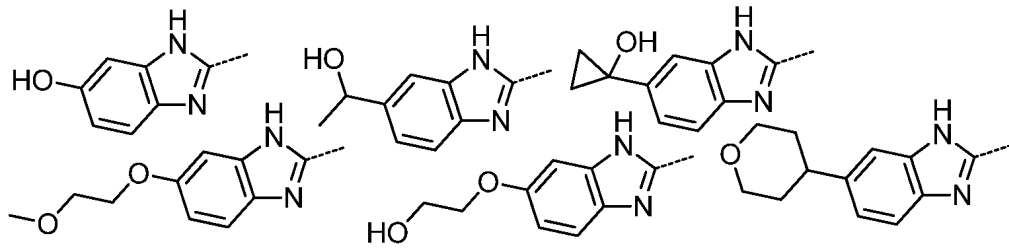


B.

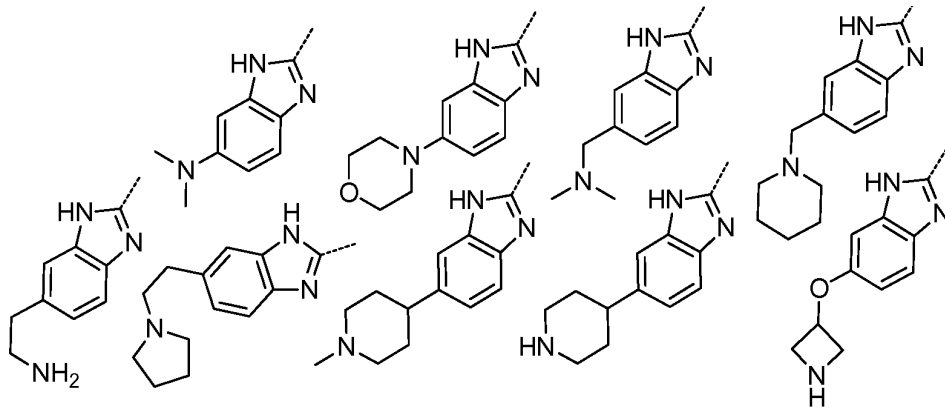


25

C.

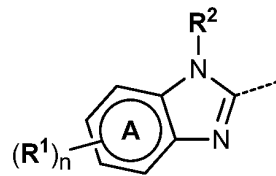


D.



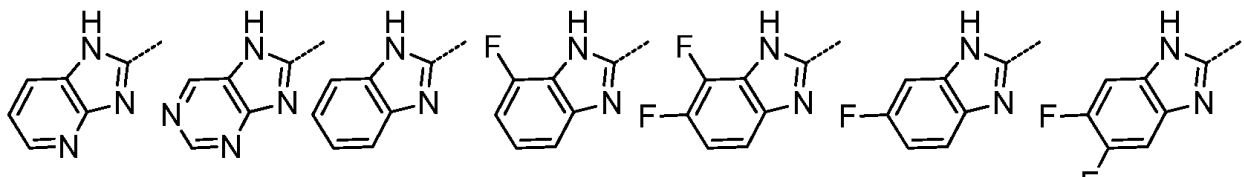
5 en las que se entiende que los residuos benzoimidazol, imidazo[4,5-b]piridina, imidazo[4,5-c]piridina y purina listados anteriormente pueden estar presentes en forma tautomérica.

14) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en la que el grupo

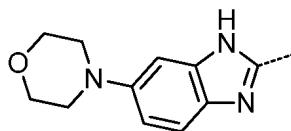


representa un grupo independientemente seleccionado de cualquiera de los siguientes grupos A, B, y C:

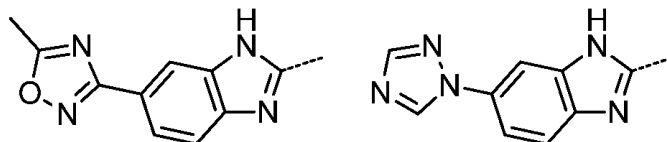
10 A.



B.



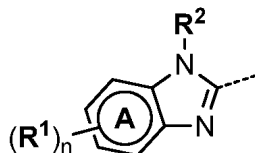
C.



15

en las que se entiende que los residuos benzoimidazol, imidazo[4,5-b]piridina y purina listados anteriormente pueden estar presentes en formas tautoméricas.

15) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en la que el grupo



5 es un grupo seleccionado del grupo que consiste en benzoimidazol-2-ilo, 4-fluoro-1H-benzoimidazol-2-ilo, 5-fluoro-1H-benzoimidazol-2-ilo, 4,5-difluoro-1H-benzoimidazol-2-ilo, 5,6-difluoro-1H-benzoimidazol-2-ilo, 5-cloro-1H-benzoimidazol-2-ilo, 5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-ilo, 5-cloro-6-fluoro-1H-benzoimidazol-2-ilo, 5-cloro-6-metil-1H-benzoimidazol-2-ilo, 5-cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-ilo, 5-cloro-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-ilo, 5-metoxi-1H-benzoimidazol-2-ilo, 7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-ilo, 5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-ilo, 1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilo, 4-metil-1H-benzoimidazol-2-ilo, 5-metil-1H-benzoimidazol-2-ilo, 5-etil-1H-benzoimidazol-2-ilo, 5-isopropil-1H-benzoimidazol-2-ilo, 5-terc.-butil-1H-benzoimidazol-2-ilo, 4-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-ilo, 5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-ilo, 5-trifluorometoxi-1H-benzoimidazol-2-ilo, 4-hidroxi-1H-benzoimidazol-2-ilo, 5-ciano-1H-benzoimidazol-2-ilo, 5-metansulfonilo-1H-benzoimidazol-2-ilo, 5-(2-hidroxietoxi)-1H-benzoimidazol-2-ilo, 5-(2-metoxi-etoxi)-1H-benzoimidazol-2-ilo, 5-(hidroximetil)-1H-benzoimidazol-2-ilo, y 5-fenil-1H-benzoimidazol-2-ilo.

15 16) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 15), en la que

- **R⁵** representa arilo, en el que dicho arilo está no sustituido, o mono-, di-, o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₄); e hidroxil; o
- 20 • **R⁵** representa heteroarilo de 5 a 10 miembros, en el que dicho heteroarilo está independientemente no sustituido, o mono-, di-, o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₄); e hidroxil; o
- 25 • **R⁵** representa un heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 o 10 miembros; en el que dicho grupo heterociclilo está no sustituido, o mono-, o di-, o tri-sustituido (notablemente no sustituido, o mono-, o di-sustituido), en el que los sustituyentes son independientemente seleccionado de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno y oxo.

17) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 15), en la que

- 30 • **R⁵** representa heteroarilo de 5 a 10 miembros, en el que dicho heteroarilo está independientemente no sustituido, o mono-, di-, o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₄); hidroxil; o
- 35 • **R⁵** representa un heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 o 10 miembros; en el que dicho heterociclilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno no aromático; en el que dicho grupo heterociclilo está no sustituido, o mono-, o di-, o tri-sustituido (notablemente no sustituido, o mono-, o di-sustituido), en el que los sustituyentes son independientemente seleccionado de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno y oxo; o
- 40 • **R⁵** representa un heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 o 10 miembros; en el que dicho heterociclilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono aromático; en el que dicho grupo heterociclilo está no sustituido, o mono-, o di-sustituido, en el que los sustituyentes son independientemente seleccionado de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno y oxo.

18) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 15), en la que

- 45 • **R⁵** representa un heteroarilo de 5 a 10 miembros, en el que dicho heteroarilo está no sustituido, o mono-, o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); halógeno; y ciano; o
- 50 • **R⁵** representa un heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 o 10 miembros; en el que dicho heterociclilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno no aromático; en el que dicho grupo heterociclilo está no sustituido, o mono-, o di-, o tri-sustituido (notablemente no sustituido, o mono-, o di-sustituido), en el que los sustituyentes son independientemente seleccionados de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno y oxo (especialmente no sustituido o mono-sustituido con alquilo (C₁₋₄) u oxo).

19) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 15), en la que

- **R⁵** representa heteroarilo de 5- o 9- miembros, donde dicho heteroarilo es un anillo aromático monocíclico de 5 miembros o bicíclico de 9 miembros cada uno conteniendo independientemente uno a tres heteroátomos, donde uno de dichos heteroátomos es nitrógeno, y los heteroátomos remanentes, si están presentes, son independientemente seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre; en el que dicho heteroarilo está unido al resto de la molécula en dicho átomo de nitrógeno; en el que dicho heteroarilo está no sustituido, o mono-, o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); halógeno; y ciano; o
- **R⁵** representa heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 o 10 miembros; en el que dicho heterociclilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno no aromático el cual está en una posición alfa al anillo aromático; en el que dicho grupo heterociclilo está no sustituido, o mono-, o di-, o tri-sustituido (notablemente no sustituido, o mono-, o di-sustituido), en el que los sustituyentes son independientemente seleccionado de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno y oxo (especialmente no sustituido o mono-sustituido con alquilo (C₁₋₄) u oxo).

20) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 15), en la que

- **R⁵** representa arilo, en el que dicho arilo está no sustituido, o mono-, di-, o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₄); hidroxil; hidroxil-alquilo (C₁₋₄); heteroarilo de 5 miembros; y heterociclilo, en el que el heterociclilo es un anillo saturado monocíclico de 5 a 7 miembros conteniendo uno o dos átomos de nitrógeno, en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido sobre un nitrógeno teniendo una valencia libre con alquilo (C₁₋₄); o
- **R⁵** representa heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que dicho heteroarilo está independientemente no sustituido, o mono-, di-, o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₄); hidroxil; -CO-alcoxi (C₁₋₄); hidroxil-alquilo (C₁₋₄); -alquilenil (C₁₋₃)-**NR¹⁰R¹¹** en el que **R¹⁰** y **R¹¹** representan independientemente alquilo (C₁₋₃); fenilo; y heterociclilo, en el que el heterociclilo es un anillo saturado monocíclico de 5 a 7 miembros conteniendo uno o dos átomos de nitrógeno, en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido sobre un nitrógeno teniendo una valencia libre con alquilo (C₁₋₄); o
- **R⁵** representa heteroarilo de 9 o 10 miembros, en el que dicho heteroarilo está independientemente no sustituido, o mono-, di-, o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₄); hidroxil; e hidroxil-alquilo (C₁₋₄); o
- **R⁵** representa heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 o 10 miembros; en el que dicho heterociclilo consiste en un fenilo o anillo heteroarilo de 6 miembros (especialmente un anillo fenilo o piridina) que está fusionado a un anillo no aromático parcialmente insaturado o saturado de 5 o 6 miembros conteniendo un átomo de nitrógeno, y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno; en el que dicho heterociclilo está unido al resto de la molécula a través de dicho átomo de nitrógeno no aromático; en el que dicho grupo heterociclilo está no sustituido, o mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes son independientemente seleccionado de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno y oxo; o
- **R⁵** representa heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 miembros; en el que dicho heterociclilo consiste en un anillo pirazol o imidazol que está fusionado a un anillo no aromático saturado o insaturado de 6 miembros conteniendo uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno; en el que dicho heterociclilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno aromático de dicho anillo pirazol o imidazol; en el que dicho grupo heterociclilo está no sustituido, o mono-, o di-sustituido, en el que los sustituyentes son independientemente seleccionados de alquilo (C₁₋₄), y oxo; o
- **R⁵** representa heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 o 10 miembros; en el que dicho heterociclilo consiste en un fenilo o anillo heteroarilo de 6 miembros (especialmente un anillo fenilo, o piridina) que está fusionado a un anillo no aromático parcialmente insaturado o saturado de 5 o 6 miembros conteniendo uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno; en el que dicho heterociclilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono aromático; en el que dicho grupo heterociclilo está no sustituido, o mono-, o di-sustituido, en el que los sustituyentes son independientemente seleccionado de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno y oxo.

21) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 15), en la que

- **R⁵** representa heteroarilo de 5 miembros, en el que dicho heteroarilo contiene uno a tres átomos de nitrógeno; en el que dicho heteroarilo está unido al resto de la molécula en uno de dichos átomos de nitrógeno; en el que dicho heteroarilo está independientemente no sustituido, o mono-, di-, o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₄); hidroxil; -CO-alcoxi (C₁₋₄); hidroxil-alquilo (C₁₋₄); -alquilenil (C₁₋₃)-**NR¹⁰R¹¹** en el que **R¹⁰** y **R¹¹** representan independientemente alquilo (C₁₋₃); fenilo; y heterociclilo, en el que el heterociclilo es un anillo saturado monocíclico de 5 a 7 miembros conteniendo uno o dos átomos de nitrógeno, en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido sobre un nitrógeno

teniendo una valencia libre con alquilo (C₁₋₄); o

- **R⁵** representa heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que dicho heteroarilo contiene uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno; en el que dicho heteroarilo está unido al resto de la molécula en un átomo de carbono del anillo; en el que dicho heteroarilo está independientemente no sustituido, o mono-, o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); halógeno; y fenilo; o
- **R⁵** representa heteroarilo de 9 a 10 miembros, en el que dicho heteroarilo contiene uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno; en el que dicho heteroarilo está unido al resto de la molécula en un átomo de carbono del anillo; en el que dicho heteroarilo está independientemente no sustituido, o mono-, o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); y halógeno; o
- **R⁵** representa heteroarilo de 9 miembros, en el que dicho heteroarilo es un anillo aromático bicíclico conteniendo uno a tres átomos de nitrógeno, en el que dicho heteroarilo está unido al resto de la molécula en uno de dichos átomos de nitrógeno; en el que dicho heteroarilo está independientemente no sustituido, o mono-, di-, o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₄); hidroxil; e hidroxil-alquilo (C₁₋₄); o
- **R⁵** representa heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 o 10 miembros; en el que dicho heterociclilo consiste en un fenilo o anillo heteroarilo de 6 miembros (especialmente un anillo fenilo o piridina) que está fusionado a un anillo no aromático parcialmente insaturado o saturado de 5 o 6 miembros conteniendo un átomo de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno; en el que dicho heterociclilo está unido al resto de la molécula a través de dicho átomo de nitrógeno no aromático; en el que dicho grupo heterociclilo está no sustituido, o mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes son independientemente seleccionados de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno y oxo; o
- **R⁵** representa heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 miembros; en el que dicho heterociclilo consiste en un anillo pirazol o imidazol que está fusionado a un anillo no aromático saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros conteniendo uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno; en el que dicho heterociclilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno aromático de dicho anillo pirazol o imidazol; en el que dicho grupo heterociclilo está no sustituido, o mono-, o di-sustituido, en el que los sustituyentes son independientemente seleccionados de (C₁₋₄)alquilo, y oxo.

22) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 15), en la que

- **R⁵** representa heteroarilo de 5 miembros seleccionado de pirazolilo y triazolilo; donde dicho heteroarilo está unido al resto de la molécula en uno de los átomos de nitrógeno aromáticos; donde dicho heteroarilo está independientemente no sustituido, o mono-, di-, o tri-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo; trifluorometilo; halógeno; -CH₂-N(CH₃)₂; fenilo; y piperidin-4-ilo opcionalmente sustituido sobre el nitrógeno con metilo [especialmente metilo, halógeno y trifluorometilo]; o
- **R⁵** representa un heteroarilo de 9 miembros seleccionados de indazolilo, pirrolopiridinilo, indolilo, imidazopiridinilo, benzoimidazolilo, y imidazopiridazinilo; donde dicho heteroarilo está unido al resto de la molécula en uno de los átomos de nitrógeno aromáticos; donde dicho heteroarilo está independientemente no sustituido, o mono-, o di-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo; metoxil; trifluorometilo; halógeno; ciano; e hidroxil-metilo; [especialmente tal heteroarilo de 9 miembros está no sustituido]; o
- **R⁵** representa heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 o 10 miembros; donde dicho heterociclilo consiste en un anillo fenilo o piridina que está fusionado a un anillo no aromático saturado o parcialmente insaturado de 5 miembros conteniendo un átomo de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno; donde dicho heterociclilo está unido al resto de la molécula a través de dicho átomo de nitrógeno no aromático; donde dicho grupo heterociclilo está no sustituido, o mono-, di- o tri-sustituido, donde los sustituyentes son independientemente seleccionados de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno y oxo; o
- **R⁵** representa heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 miembros; donde dicho heterociclilo consiste en un anillo pirazol o imidazol que está fusionado a un anillo no aromático saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros conteniendo uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno; donde dicho heterociclilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno aromático de dicho anillo pirazol o imidazol; donde dicho grupo heterociclilo está no sustituido, o mono-, o di-sustituido, donde los sustituyentes son independientemente seleccionados de alquilo (C₁₋₄), y oxo.

23) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), en la que, en caso que **R⁵** represente un heteroarilo de 5 a 10 miembros, dicho heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo, triazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, indolilo, imidazopiridinilo, benzoimidazolilo, y imidazopiridazinilo; donde dicho heteroarilo está no sustituido o sustituido como se definió explícitamente (especialmente está no sustituido, o mono-, o di-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); halógeno; y ciano).

24) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), en la que, en caso que R^5 represente un heteroarilo de 5 a 10 miembros, dicho heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo (especialmente pirazol-1-ilo), triazolilo (especialmente [1,2,4]-triazol-1-ilo, [1,2,3]-triazol-1-ilo, [1,2,3]-triazol-2-ilo), oxadiazolilo (especialmente [1,3,4]oxadiazol-3-ilo), indazolilo (especialmente indazol-1-ilo, indazol-3-ilo), pirrolopiridinilo (especialmente pirrolo[2,3-c]piridin-1-ilo, pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo), indolilo (especialmente indol-1-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-4-ilo), imidazopiridinilo (especialmente imidazo[4,5-c]piridin-1-ilo, imidazo[4,5-c]piridin-3-ilo, imidazo[4,5-b]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo), benzoimidazolilo (especialmente benzoimidazol-1-ilo, benzoimidazol-2-ilo), imidazopiridazinilo (especialmente imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilo), pirazolopiridinilo (especialmente pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilo, pirazolo[3,4-b]piridin-2-ilo), pirrolopirazinilo (especialmente pirrolo[2,3-b]pirazin-5-ilo); y adicionalmente, el término se refiere a tiazolilo (especialmente tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo), piridinilo (especialmente piridin-3-ilo, piridina-2-ilo, piridina-4-ilo), benzotiofenilo (especialmente benzo[b]tiofen-3-ilo), benzofuranilo (especialmente benzofuran-3-ilo), benzoisoxazolilo (especialmente benzo[d]isoxazol-3-ilo), quinolinilo (especialmente quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo), y quinoxalinilo (especialmente quinoxalin-6-ilo); donde dicho heteroarilo está no sustituido o sustituido como se definió explícitamente (especialmente está no sustituido, o mono, o di-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}); alcoxi (C_{1-4}); fluoroalquilo (C_{1-3}); halógeno; y ciano).

25) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), en la que, en caso que R^5 represente un heteroarilo de 5 a 10 miembros, dicho heteroarilo se selecciona independientemente de cualquiera de los siguientes grupos A, B, C, y D:

20 A. 3-metil-pirazol-1-ilo, 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, 3-trifluorometil-pirazol-1-ilo, 3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-ilo, indazol-1-ilo, pirrolo[2,3-c]piridin-1-ilo, pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, 6-cloro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, 7-cloro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-ilo, 3-cloro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, 2-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, 3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, 6-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, 6-metoxi-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, indol-1-ilo, 5-fluoro-indol-1-ilo, 6-fluoro-indol-1-ilo, 7-fluoro-indol-1-ilo, 4-cloro-indol-1-ilo, 2-metil-indol-1-ilo, 7-metil-indol-1-ilo, 3-ciano-indol-1-ilo, 7-ciano-indol-1-ilo, 5-fluoro-3-metil-indol-1-ilo, 5,6-dicloro-indol-1-ilo, 4-metoxi-indol-1-ilo, 5-cloro-6-metoxi-indol-1-ilo, 6-trifluorometil-indol-1-ilo, imidazo[4,5-c]piridin-1-ilo, imidazo[4,5-c]piridin-3-ilo, imidazo[4,5-b]piridin-3-ilo, pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilo, pirazolo[3,4-b]piridin-2-ilo, 3-cloro-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-ilo, benzoimidazol-1-ilo, 2-metil-benzoimidazol-1-ilo, 2-trifluorometil-benzoimidazol-1-ilo;

25 B. pirazol-1-ilo, 4-cloro-pirazol-1-ilo, 5-metil-pirazol-1-ilo, 4-metil-pirazol-1-ilo, 3-metoxicarbonil-pirazol-1-ilo, 4-dimetilaminometil-3-metil-pirazol-1-ilo, 4-dimetilaminometil-3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, 3-fenil-pirazol-1-ilo, 5-fenil-pirazol-1-ilo, 4-piperidin-4-il-pirazol-1-ilo, 4-(1-metil-piperidin-4-il)-pirazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, 3-bromo-[1,2,4]triazol-1-ilo, 3-metil-[1,2,4]triazol-1-ilo, 5-metil-[1,2,4]triazol-1-ilo, 3-dimetilaminometil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-2-ilo, 4-fenil-[1,2,3]triazol-1-ilo, 2-hidroximetil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo;

30 C. 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-3-ilo, 5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-3-ilo, 2-metil-piridin-5-ilo, 2,6-dimetil-piridin-4-ilo, 4,6-dimetil-piridin-2-ilo;

35 D. 2-metil-tiazol-4-ilo, 2,4-dimetil-tiazol-5-ilo, 1H-indazol-3-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, 5-cloro-1H-indol-3-ilo, 5-fluoro-1H-indol-3-ilo, 1-metil-1H-indol-3-ilo, 5-metoxi-1H-indol-3-ilo, 5-cloro-1H-benzoimidazol-2-ilo, piridin-3-ilo, 6-metoxi-benzofuran-3-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, 5-cloro-benzo[b]tiofen-3-ilo, benzo[d]isoxazol-3-ilo 5-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-ilo, 5-metil-benzo[d]isoxazol-3-ilo, quinoxalin-6-ilo, quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo, 2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, 6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilo.

40

26) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25), en la que, en caso que R^5 represente un heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 o 10 miembros, dicho heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en 1,3-dihidroindol-1-ilo, 1,3-dihidro-benzoimidazol-1-ilo, 3H-benzooxazol-3-ilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-1-ilo, 3,4-dihidro-4H-benzo[1,4]oxazin-4-ilo, y 1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilo; en el que dicho heteroarilo está no sustituido o sustituido como se definió explícitamente [especialmente está no sustituido, o mono-, o di-sustituido, en el que los sustituyentes son independientemente seleccionado de alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno y oxo (notablemente no sustituido, o mono-, o di-sustituido, en el que los sustituyentes son independientemente seleccionado de alquilo (C_{1-4}) y oxo; en el que un sustituyente oxo, si está presente, está en posición alfa al átomo de nitrógeno que está unido al resto de la molécula)].

27) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25), en la que, en caso que R^5 represente un heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 o 10 miembros, dicho heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en 1,3-dihidroindol-1-ilo, 1,3-dihidro-benzoimidazol-1-ilo, 3H-benzooxazol-3-ilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-1-ilo, 3,4-dihidro-4H-benzo[1,4]oxazin-4-ilo, y 1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilo; en el que dicho heteroarilo está no sustituido o sustituido como se definió explícitamente [especialmente está no sustituido, o mono-sustituido con oxo en la posición alfa al nitrógeno al cual está unido al resto de la molécula, o di-sustituido, en el que un sustituyente es oxo en la posición alfa al nitrógeno al cual está unido al resto de la molécula, y el sustituyente remanente se selecciona del alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), y halógeno (notablemente alquilo (C_{1-4}))].

28) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25), en la que, en caso que R^5 represente un heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 o 10 miembros, dicho heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en 3H-benzooxazol-2-ona-3-ilo, 2,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, 1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona-3-ilo, 1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona-1-ilo, 3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona-1-ilo, 2,3-dihidro-indol-1-ilo, 1,3-dihidro-indol-2-ona-1-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilo, 4H-

benzo[1,4]oxazin-3-ona-4-ilo, 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona-1-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona-6-ilo.

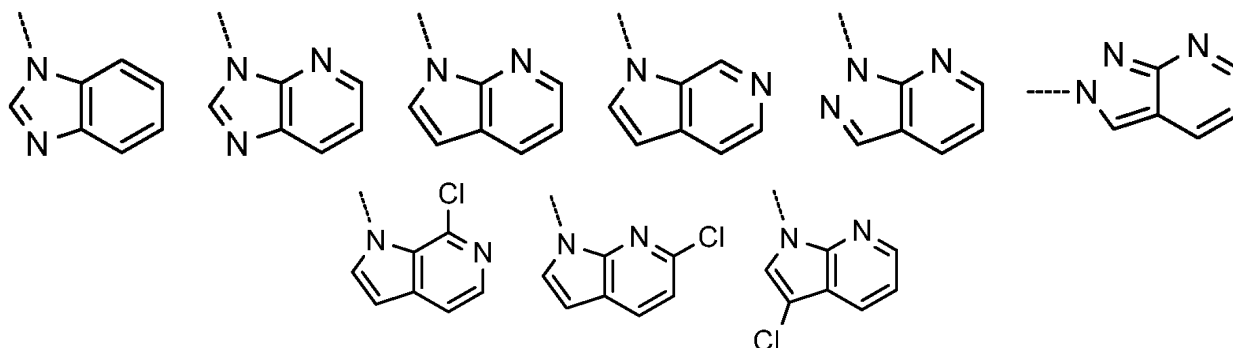
29) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25), en la que, en caso que R^5 represente un heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 o 10 miembros, dicho heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en 1,3-dihidroindol-1-ilo, 1,3-dihidro-benzoimidazol-1-ilo, 3H-benzooxazol-3-ilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-1-ilo, 3,4-dihidro-4H-benzo[1,4]oxazin-4-ilo, 1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-3-ilo, y 4,5,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-1-ilo; en el que dicho heteroarilo está no sustituido o sustituido como se definió explícitamente [especialmente está no sustituido, o mono-sustituido con oxo en la posición alfa al nitrógeno al cual está unido al resto de la molécula, o di-sustituido, en el que un sustituyente es oxo en posición alfa al nitrógeno al cual está unido al resto de la molécula, y el sustituyente remanente se selecciona de alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), y halógeno (notablemente alquilo (C_{1-4}))].

30) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25), en la que, en caso que R^5 represente un heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 o 10 miembros, dicho heterociclilo se selecciona independientemente de cualquiera de los siguientes grupos A y B:

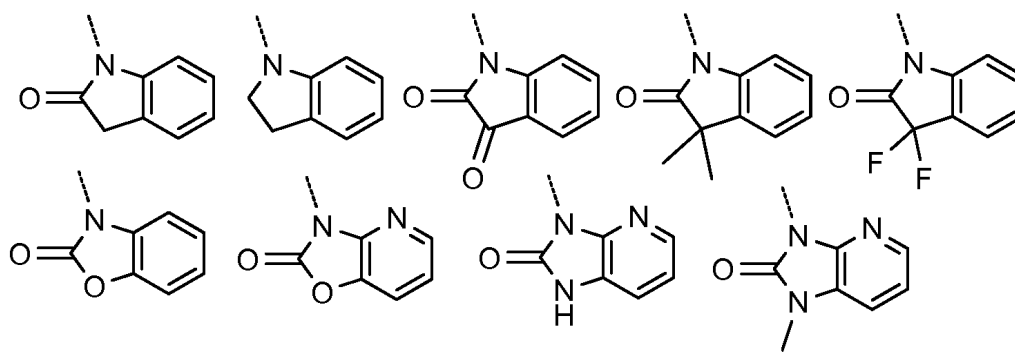
A. 3H-benzooxazol-2-ona-3-ilo, 2,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, 1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona-3-ilo, 1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona-1-ilo, 3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona-1-ilo, 2,3-dihidro-indol-1-ilo, 1,3-dihidro-indol-2-ona-1-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilo, 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona-4-ilo, 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona-1-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona-6-ilo;
 B. 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilo, 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-2-ilo, 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-3-ilo, y 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-1-ilo, 2-oxo-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-3-ilo, 4-fluoro-2-oxo-3H-benzooxazol-3-ilo, 2,3-dioxo-1H-indol-1-ilo, 4-metil-2-oxo-3H-benzooxazol-3-ilo, 3,3-difluoro-2-oxo-1,3-dihidro-indol-1-ilo, 3,3-dimetil-2-oxo-1,3-dihidro-indol-1-ilo.

31) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 15), en la que R^5 representa un grupo independientemente seleccionado de cualquiera de los siguientes grupos A, B, C, y D:

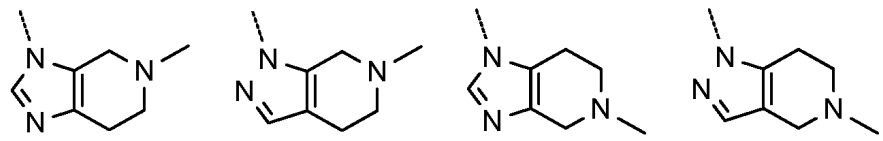
A.



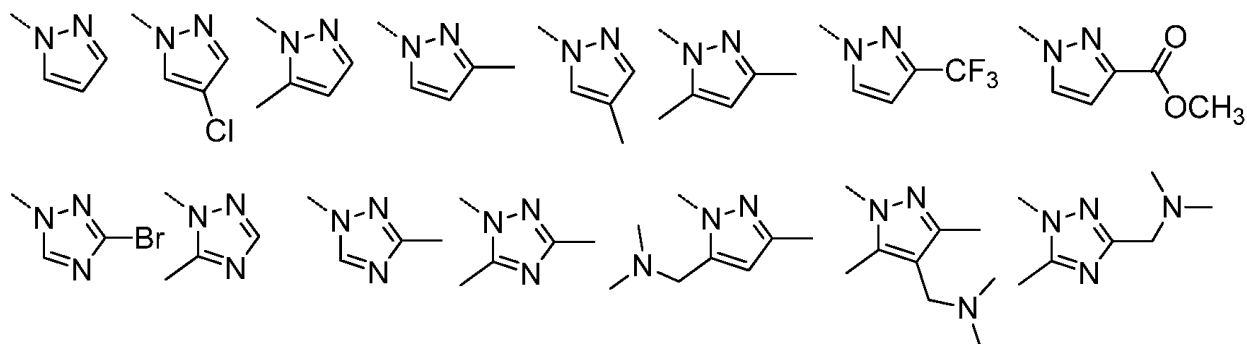
30 B.



C.

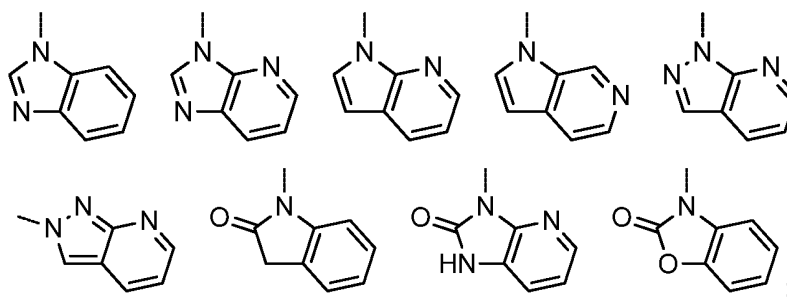


D.



5

32) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 15), en la que R^5 representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en:



10 en los que cada uno de los grupos anteriores (y entre estos, especialmente los grupos heteroarilo) pueden opcionalmente estar mono-sustituido con cloro.

33) La invención, de esta forma, se refiere a compuestos de Fórmula (I) como se definió en la realización 1) y a tales compuestos limitados adicionalmente por las características de una cualquiera de las realizaciones 2) a 32), en consideración de sus dependencias respectivas; a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y al uso de tales compuestos como medicamentos especialmente en el tratamiento de trastornos relacionados a una disfunción del receptor CXCR3 o una disfunción de la señalización de ligandos a través de CXCR3, tal como especialmente trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas, rechazo de un trasplante, fibrosis, trastornos neurodegenerativos y cáncer. Especialmente las siguientes realizaciones relacionadas con los compuestos de Fórmula (I) son de esta forma posibles y destinados y descritas en el presente documento específicamente de forma individualizada:

- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 1, 8+1, 11+1, 11+8+1, 12+1, 12+8+1, 12+11+1, 12+11+8+1, 13+1, 21+1, 21+8+1, 21+11+1, 21+11+8+1, 21+12+1, 21+12+8+1, 21+12+11+1, 21+12+11+8+1, 21+13+1, 22+1, 22+8+1, 22+11+1, 22+11+8+1, 22+12+1, 22+12+8+1, 22+12+11+1, 22+12+11+8+1, 22+13+1, 25+1, 25+8+1, 25+11+1, 25+11+8+1, 25+12+1, 25+12+8+1, 25+12+11+1, 25+12+11+8+1, 25+13+1, 25+21+1, 25+21+8+1, 25+21+11+1, 25+21+11+8+1, 25+21+12+1, 25+21+12+8+1, 25+21+12+11+1, 25+21+12+11+8+1, 25+21+13+1, 25+22+1, 25+22+8+1, 25+22+11+1, 25+22+11+8+1, 25+22+12+1, 25+22+12+8+1, 25+22+12+11+1, 25+22+12+11+8+1, 25+22+12+13+1, 30+1, 30+8+1, 30+11+1, 30+11+8+1, 30+12+1, 30+12+8+1, 30+12+11+1, 30+12+11+8+1, 30+13+1, 30+21+1, 30+21+8+1, 30+21+11+1, 30+21+11+8+1, 30+21+12+1, 30+21+12+8+1, 30+21+12+11+1, 30+21+12+11+8+1, 30+21+13+1, 30+22+1, 30+22+8+1, 30+22+11+1, 30+22+11+8+1, 30+22+12+1, 30+22+12+8+1, 30+22+12+11+1, 30+22+12+11+8+1, 30+22+13+1, 30+25+1, 30+25+8+1, 30+25+11+1, 30+25+11+8+1, 30+25+12+1, 30+25+12+8+1, 30+25+12+11+1, 30+25+12+11+8+1, 30+25+13+1, 30+25+21+1, 30+25+21+8+1, 30+25+21+11+1, 30+25+21+11+8+1, 30+25+21+12+1, 30+25+21+12+8+1, 30+25+21+12+11+1, 30+25+21+12+11+8+1, 30+25+21+13+1, 30+25+22+1, 30+25+22+8+1, 30+25+22+11+1, 30+25+22+11+8+1, 30+25+22+12+1, 30+25+22+12+8+1, 30+25+22+12+11+1, 30+25+22+12+11+8+1, 30+25+22+13+1, 31+1, 31+8+1, 31+11+1, 31+11+8+1, 31+12+1, 31+12+8+1, 31+12+11+1, 31+12+11+8+1, 31+13+1;

En la lista anterior los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada en el presente documento anteriormente mientras “+” indica la dependencia de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas se separan por comas. En otras palabras, “11+8+1” por ejemplo se refiere a la realización 11) dependiendo de la realización 8), dependiendo de la realización 1), es decir la realización “11+8+1” corresponde a los compuestos de la realización 1) limitados adicionalmente por las características de las realizaciones 8) y 11). 34) Los ejemplos de compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) se seleccionan del grupo que consiste en:

- 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
- 10 1-(2-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona; y
- 3-(2-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona.
- 35) Además de los compuestos listados anteriormente, ejemplos adicionales de los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) se seleccionan del grupo que consiste en:
- 1-((R)-4-[4-(5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
- 1-((R)-4-[4-(6-Hidroximetil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
- 20 1-((R)-4-[4-(5,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
- 2-Benzoimidazol-1-il-1-((R)-4-[4-(1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
- 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-etanona;
- 25 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanona;
- 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(4-cloro-pirazol-1-il)-etanona;
- 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-pirazol-1-il)-etanona;
- 30 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-etanona;
- 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
- 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-etanona;
- 35 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-etanona;
- 1-((R)-4-[4-(5-Acetil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
- 1-((R)-4-[4-[5-(1-Hidroxietil)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
- 40 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(4-fenil-[1,2,3]triazol-1-il)-etanona;
- 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il-etanona;
- 45 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(2-pirazol-1-il-fenil)-etanona;
- 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-fenil-pirazol-1-il)-etanona;
- Metil éster del ácido 2-{5-[(R)-4-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-trifluorometil-tiazol-4-il}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-c]piridin-1-il-etanona;
- 50 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[4-[5-(2-metoxi-etoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
- 1-((R)-4-[4-[5-(2-Hidroxietoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
- 55 1-((R)-4-[4-[5-(1-Hidroxietoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
- 1-(2-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-3,3-difluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona;
- 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-bromo-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
- 60 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(4-metil-pirazol-1-il)-etanona;
- 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanona;
- 65 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)-

- etanona;
- 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-[1,2,4]triazol-1-il-etanona;
- 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona;
- 5 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etanona;
- 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etanona;
- 10 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-[1,2,3]triazol-2-il-etanona;
- Metil éster del ácido 1-(2-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 1-((R)-2-Metil-4-[4-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-etanona;
- 15 1-((R)-4-[4-(6-Dimetilamino-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-etanona;
- 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[4-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
- 1-((R)-2-Metil-4-[4-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-etanona;
- 20 1-((R)-4-[4-[1-(2-Metoxi-etil)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-etanona;
- 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[4-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
- 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[4-(9H-purin-8-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
- 25 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(6-metil-piridin-3-il)-etanona;
- 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-etanona;
- 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-1-il)-etanona;
- 30 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(4-dimetilaminometil-3-metil-pirazol-1-il)-etanona;
- 1-((R)-2-Metil-4-[4-(6-piperidin-1-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-etanona;
- 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
- 35 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
- 1-((R)-4-[4-(6-Dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-etanona;
- 1-((R)-4-[4-[6-(3-Metoxi-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-etanona;
- 40 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-etanona;
- 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-[6-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
- 45 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-[6-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
- 1-((R)-4-[4-[5-(2-Amino-etil)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
- 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(4-piperidin-4-il-pirazol-1-il)-etanona;
- 50 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-pirazol-1-il]-etanona;
- 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-3-il)-etanona;
- 55 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-[6-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
- 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-2-il)-etanona;
- 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-etanona;
- 60 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(4-dimetilaminometil-3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanona;
- 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-dimetilaminometil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
- 65 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(5-trifluorometoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;

2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-[6-(Azetidín-3-iloxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(6-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(6-[1,2,4]triazol-1-il-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 1-[2-(5-((R)-4-[2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acetil]-3-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-tiazol-4-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-pirrolidin-2-ona;
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-[6-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(4-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(4,5-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona; y
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona.

Cuando se usa la forma plural para compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades o similares, esto también está destinado a representar también a un único compuesto, sal, enfermedad o similar.

Cualquier referencia a un compuesto de Fórmulas (I) como se definió en cualquiera de las realizaciones 1) a 35) se debe entender como refiriéndose también a las sales (y especialmente las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, según sea apropiado y conveniente.

La frase "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición básicas y/o ácidas inorgánicas u orgánicas no tóxicas. Se puede hacer referencia a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, especialmente compuestos de Fórmula (I) marcados con ^2H (deuterio), cuyos compuestos son idénticos a los compuestos de Fórmula (I) excepto que uno o más átomos han sido cada uno reemplazados por un átomo teniendo el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada generalmente en la naturaleza. Los compuestos marcados isotópicamente, especialmente compuestos de Fórmula (I) marcados con ^2H (deuterio) y sales de los mismos se encuentran dentro del ámbito de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo más pesado ^2H (deuterio) puede llevar a una mayor estabilidad metabólica, resultando por ejemplo en una vida media *in-vivo* aumentada o requerimientos de dosis reducidos, o puede llevar a una inhibición reducida de las enzimas del citocromo P450, resultando por ejemplo en un perfil de seguridad mejorado. En una realización de la invención, los compuestos de Fórmula (I) no están marcados isotópicamente, o están marcados solo con uno o más átomos de deuterio. En una sub-realización, los compuestos de Fórmula (I) no están marcados isotópicamente en lo absoluto. Los compuestos de Fórmula (I) marcados isotópicamente pueden prepararse en analogía a los procedimientos descritos en el presente documento a continuación, pero usando las variaciones isotópicas de los reactivos o materiales de partida adecuados.

Cuando la palabra "entre" se usa para describir un intervalo numérico, se debe entender que los puntos finales indicados en el intervalo están incluidos explícitamente en el intervalo. Por ejemplo: si se describe que un intervalo de temperatura está entre 40 °C y 80 °C, esto significa que los puntos finales 40 °C y 80 °C están incluidos en el intervalo; o si una variable está definida como siendo un número entero entre 1 y 4, esto significa que la variable es el número entero 1, 2, 3, o 4.

Además, la frase "temperatura ambiente" como se usa en el presente documento se refiere a una temperatura de 25 °C.

A menos que se use respecto a temperaturas, el término "aproximadamente" ubicado antes de un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos el 10 % de X hasta X más el 10 % de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos el 5 % de X a X más el 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" ubicado antes de una temperatura "Y" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C a Y más 10 °C, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C a Y más 5 °C. Los compuestos de Fórmula (I) como se definió en cualquiera de las realizaciones 1) a 35) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser usado como medicamentos, por ejemplo en la forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral (tal como especialmente oral) o parenteral (incluyendo aplicación tópica e inhalación).

La producción de las composiciones puede efectuarse de una manera que será familiar para cualquier persona experta en la materia (ver por ejemplo Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, Edición 21ª (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) al traer los compuestos descritos de Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias de valor

terapéutico, en una forma de administración galénica junto con materiales de vehículo sólidos o líquidos compatibles terapéuticamente, inertes, no tóxicos adecuados y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

5 También se desvela un procedimiento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado en el presente documento que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de Fórmula (I) como se definió en cualquiera de las realizaciones 1) a 35).

En una realización preferida de la invención, la cantidad administrada está comprendida entre 1 mg y 1000 mg por día, particularmente entre 5 mg y 500 mg por día, más particularmente entre 25 mg y 400 mg por día, especialmente entre 50 mg y 200 mg por día.

10 Para evitar cualquier duda, si los compuestos se describen como útiles para la prevención o tratamiento de ciertas enfermedades, tales compuestos son de esta misma forma adecuados para su uso en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de dichas enfermedades.

15 Se desvela además un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno como se menciona anteriormente en un paciente que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto Fórmula (I) como se definió en cualquiera de las realizaciones 1) a 35) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) como se definió en cualquiera de las realizaciones 1) a 35) son útiles en la prevención o tratamiento de trastornos relacionados a una disfunción del receptor CXCR3 o disfunción de la señalización de ligandos a través de CXCR3.

20 Tales trastornos relacionados con una disfunción del receptor CXCR3 o sus ligandos son enfermedades o trastornos donde se necesita un modulador de un receptor CXCR3 humano. Los trastornos mencionados anteriormente pueden en particular ser definidos como comprendiendo trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas, rechazo de un trasplante, fibrosis, trastornos neurodegenerativos y cáncer.

25 Los trastornos autoinmunes pueden definirse como comprendiendo artritis reumatoide (RA); esclerosis múltiple (MS); enfermedad inflamatoria intestinal (IBD; comprendiendo Enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa); lupus eritematoso sistémico (SLE); psoriasis; artritis psoriásica; nefritis del lupus; cistitis intersticial; enfermedad celiaca; síndrome antifosfolípidos; tiroiditis tal como tiroiditis de Hashimoto; tiroiditis linfocítica; miastenia gravis; diabetes tipo I; uveítis; episcleritis; escleritis; enfermedad de Kawasaki, uveo-retinitis; uveítis posterior; uveítis asociada con la enfermedad de Behcet; síndrome de uveomeningitis; encefalomiелitis alérgica; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; y enfermedades autoinmune post-infección incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis post infección. En una sub-realización, trastornos autoinmunes incluyen artritis reumatoide (RA); esclerosis múltiple (MS); enfermedad inflamatoria intestinal comprendiendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa; lupus eritematoso sistémico (SLE); nefritis del lupus; cistitis intersticial; enfermedad celiaca; y diabetes tipo I.

35 Las enfermedades inflamatorias pueden definirse como comprendiendo asma; EPOC, aterosclerosis; miocarditis; enfermedad de ojos secos; miopatías inflamatorias; sarcoidosis; hipertensión arterial pulmonar, especialmente asociada con sarcoidosis; y obesidad.

Las enfermedades infecciosas pueden definirse como comprendiendo enfermedades mediadas por varios agentes infecciosos y complicaciones resultantes de ellos; tales como malaria, malaria cerebral, lepra, tuberculosis, influenza, *Toxoplasma gondii*, dengue, hepatitis B y C, herpes simplex, leishmania, *Chlamydia trachomatis*, enfermedad de Lyme, virus del Nilo occidental.

40 El rechazo de trasplante puede definirse como comprendiendo rechazo de órganos trasplantados tales como riñón, hígado, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedad de injerto contra huésped provocada por trasplante de células madre; y vasculopatía del injerto crónica.

La fibrosis puede definirse como comprendiendo cirrosis hepática, fibrosis pulmonar idiopática, renal fibrosis, fibrosis endomiocárdica, esclerosis sistémica, y artrofibrosis.

45 Los trastornos neurodegenerativos pueden definirse como comprendiendo neurodegeneración y afecciones que implican muerte neuronal tales como esclerosis múltiple (incluyendo esclerosis múltiple recurrente remitente y esclerosis múltiple progresiva), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, Corea de Huntington, demencia asociada con HIV, neurodegeneración mediada por prion, epilepsia, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral isquemia, parálisis cerebral, neuromielitis óptica, síndrome aislado clínicamente, enfermedad de Alpers, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), demencia senil, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Rett, trauma de la medula espinal, lesión cerebral traumática, neuralgia trigeminal, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, síndrome de Guillain-Barré, neuralgia glossofaríngea, deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo, atrofia muscular espinal, y malaria cerebral.

55 El cáncer puede definirse como comprendiendo todos los tipos de cánceres, tales como cáncer del intestino grueso, cáncer rectal, cáncer de mama, cáncer pulmonar, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer de próstata,

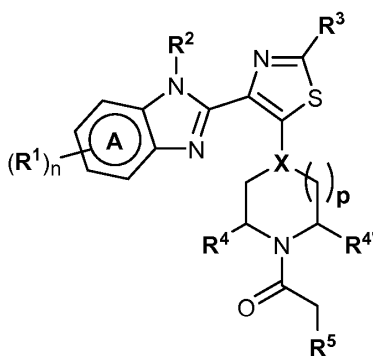
cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer hepático, cáncer del ducto biliar, cáncer del baso, cáncer renal, cáncer de la vejiga urinaria, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer cervical, cáncer testicular, cáncer tiroideo, cáncer de páncreas, tumor cerebral, tumor sanguíneo, adenoma basófilo, prolactinoma, hiperprolactinemia, adenomas, cáncer endometrial, cáncer de colon; leucemia linfocítica crónica (CLL); y especialmente la diseminación metastásica de aquellos cánceres.

Preparación de compuestos de Fórmula (I)

Se desvela adicionalmente un procedimiento de preparación de compuestos de Fórmula (I_{PREP}). Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I_{PREP}) de la presente invención pueden prepararse a partir de materias primas disponibles en el mercado o bien conocidas de acuerdo con los procedimientos descritos en la parte experimental, por procedimientos análogos; o de acuerdo con la secuencia general de las reacciones descritas más abajo, en el que el anillo A, X, (R¹)_n, R², R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, m, n, y p son como se definió para la Fórmula (I_{PREP}). Otras abreviaturas usadas en el presente documento se definen explícitamente, o son como se definió en la sección experimental. En algunos casos, los grupos genéricos (R¹)_n, R², R³, R⁴, R^{4'}, y R⁵ pueden ser incompatibles con el ensamblaje ilustrado en los esquemas más abajo y de esta manera requerirán el uso de grupos protectores (PG). El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (véase por ejemplo "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Para los fines de este análisis, se asumirá que tales grupos protectores están en su lugar según sea necesario. Los compuestos obtenidos pueden también ser convertidos en sales, especialmente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en una manera conocida *per se*.

Rutas de preparación general:

En el contexto de las "rutas de preparación general" analizadas a continuación, los compuestos de fórmula (I_{PREP}) se definen como sigue:



Fórmula (I_{PREP})

en la que

X representa CH, o (especialmente) N;

el anillo A representa un anillo benceno, piridina, o pirimidina;

(R¹)_n representa uno o dos sustituyentes opcionales cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; cicloalquilo (C₃₋₆) opcionalmente mono-sustituido con hidroxilo; alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₄); hidroxilo-alquilo (C₁₋₄); hidroxilo-alcoxi (C₂₋₄); hidroxilo; alquil (C₁₋₄)-sulfonilo; fenilo; heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con alquilo (C₁₋₄); -CO-alquilo (C₁₋₄); -CO-alcoxi (C₁₋₄); -(CH₂)_q-NR⁶R⁷, en el que R⁶ y R⁷ representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄), y q representa el número entero 0, 1, o 2; y -L-heterociclilo, en el que -L- representa -O- o -(CH₂)_r- en el que r representa el número entero 0, 1, o 2, y el heterociclilo independientemente es un anillo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros conteniendo uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), y oxo;

R² representa hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), fluoroalquilo (C₁₋₃); alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₂₋₄); o hidroxilo-alquilo (C₂₋₄);

R³ representa hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); halógeno; cicloalquilo (C₃₋₆), en el que opcionalmente un átomo de carbono del anillo puede ser reemplazado con oxígeno; alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄); hidroxilo-alquilo (C₁₋₄); -alquilen(C₁₋₃)-COOH; -alquilen(C₁₋₃)-NR⁸R⁹ en el que R⁸ y R⁹ representan independientemente alquilo (C₁₋₃); o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o fenilo, en el que dicho heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o fenilo está independientemente no sustituido, mono-, o di-sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; y ciano;

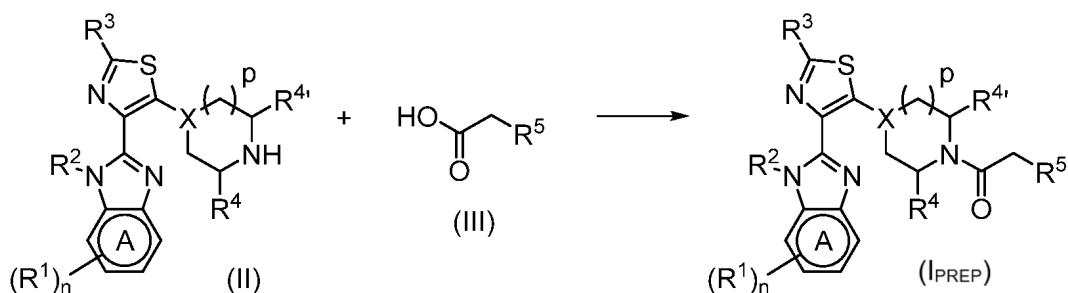
R⁴ y R^{4'} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄); R¹²R¹³N-(CH₂)-, en el que R¹² y R¹³ representan independientemente alquilo (C₁₋₃); o R⁴ y R^{4'} juntos forman un puente -(CH₂)_m-, en el que m representa el número entero 1 o 2;

p representa el número entero 1, o 2; y

R^5 representa arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en el que dicho arilo o heteroarilo está independientemente no sustituido, o mono-, di-, o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₄); hidroxilo; -CO-alcoxi (C₁₋₄); hidroxilo-alquilo (C₁₋₄); -alquilenilo (C₁₋₃)-NR¹⁰R¹¹ en el que R¹⁰ y R¹¹ representan independientemente alquilo (C₁₋₃); fenilo; heteroarilo de 5 miembros; y heterociclilo, en el que el heterociclilo es un anillo saturado monocíclico de 5 a 7 miembros conteniendo uno o dos átomos de nitrógeno, en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido sobre un nitrógeno teniendo una valencia libre con alquilo (C₁₋₄);

o R^5 representa heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 o 10 miembros; en el que dicho heterociclilo consiste en un fenilo o anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros (especialmente un anillo fenilo, piridina, pirazol o imidazol) que está fusionado a un anillo no aromático parcialmente insaturado o saturado de 5 o 6 miembros conteniendo uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno; en el que dicho heterociclilo está no sustituido, o mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes son independientemente seleccionados de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno y oxo.

15 Preparación de los compuestos de Fórmula (I_{PREP})

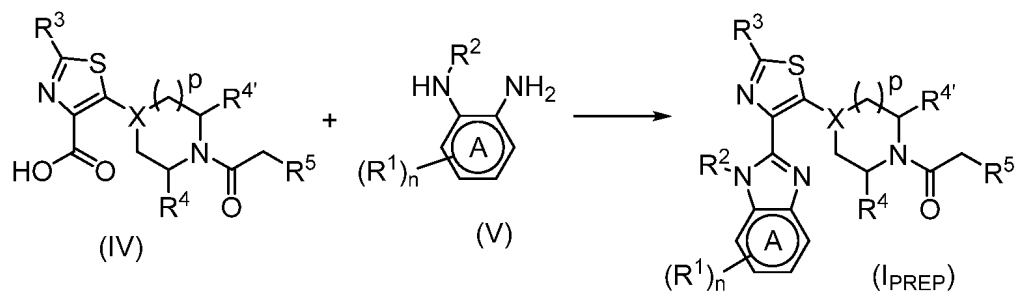


Esquema 1

Los compuestos de Fórmula (I_{PREP}) pueden prepararse (Esquema 1) al acoplar un compuesto de estructura II con un compuesto de estructura III usando procedimientos de acoplamiento de péptidos convencionales, tales como HOBT, EDCI, DCC, HATU, PyBOP, TBTU, HOAT, o una combinación de los mismos, o una forma sustentada en polímero de los mismos, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como TEA, DIPEA o *N*-metilmorfolina y en un disolvente adecuado, tal como DCM, THF, DMF o una mezcla de los mismos, preferentemente a una temperatura alrededor de TA.

20

De forma alternativa, los compuestos de Fórmula (I_{PREP}) pueden obtenerse como se describe en el Esquema 2.



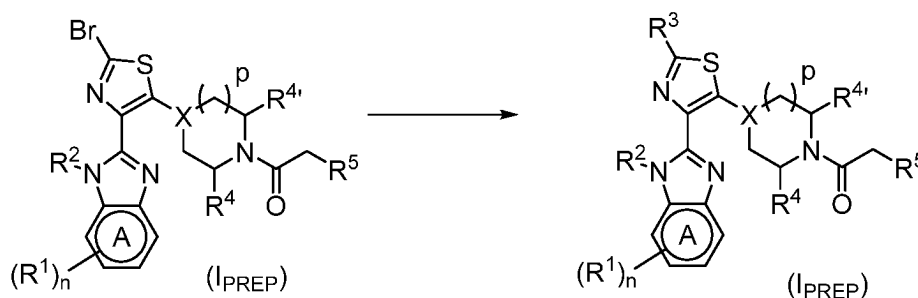
Esquema 2

25 Un compuesto de estructura IV puede acoplarse a un compuesto de estructura V usando procedimientos convencionales para un acoplamiento de amidas, tales como aquellos descritos previamente para la síntesis de compuestos de Fórmula (I_{PREP}) (Esquema 1). El intermedio obtenido puede ser ocupado en la siguiente etapa de ciclación por medio de calentamiento en medio ácido, preferentemente reflujo en ácido acético, POCl₃ o HCl acuoso, para generar los compuestos de Fórmula (I_{PREP}). El intermedio también puede ser trabajado antes de la ciclación con NaHSO₄ y/o NaHCO₃ o una forma sustentada en polímero de los mismos, o purificado por CL-EM preparativo.

30

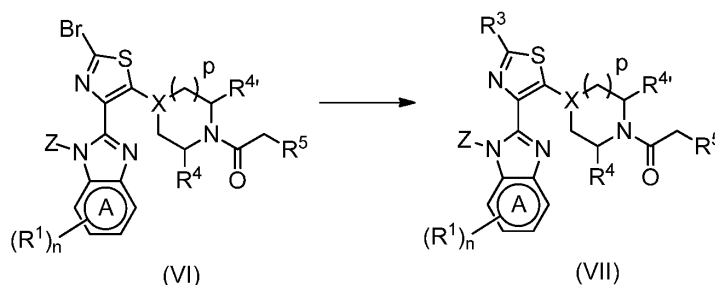
Otra ruta posible para acceder a los compuestos de Fórmula (I_{PREP}) donde R³ es metilo, etilo o fenilo se muestra en el Esquema 3. Un compuesto de Fórmula (I_{PREP}) donde R³ es bromo puede ser convertido en un compuesto de Fórmula (I_{PREP}) donde R³ es fenilo, usando un reactivo de Fórmula R³-B-(OR)₂, R siendo hidrógeno o alquilo, usando condiciones Suzuki, tales como K₃PO₄, Pd(OAc)₂, en presencia de un ligando, tal como triciclohexilfosfina, en agua/tolueno y calentando a una temperatura de alrededor de 100 °C.

35



Esquema 3

Adicionalmente, un compuesto de Fórmula (I_{PREP}) en el que R³ es bromo puede ser convertido en un compuesto de Fórmula (I_{PREP}) en el que R³ es metilo o etilo, usando un reactivo de Fórmula Zn-(R³)₂, usando condiciones convencionales para una reacción de Negishi, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como complejo 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno dicloropaladio-(II)-cloruro, en un disolvente adecuado, tal como dioxano, y preferentemente calentado entre 90 °C y 110 °C. De manera alternativa, los compuestos de Fórmula (I_{PREP}) donde R³ es arilo o 1-hidroxi-etilo pueden ser obtenidos por la ruta de síntesis mostrada en el Esquema 4.

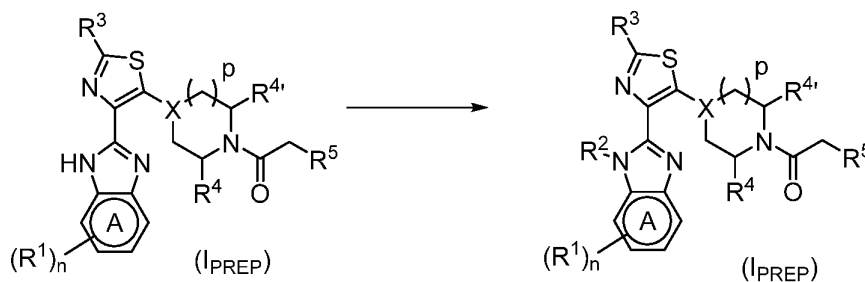


Esquema 4

El intermedio de estructura VI en el que Z es un grupo protector adecuado para el anillo benzimidazol, tal como SEM, puede ser convertido en un intermedio de estructura VII en el que R³ es arilo, usando un reactivo de Fórmula R³-B-(OR)₂, R siendo hidrógeno o alquilo, usando condiciones convencionales para una reacción de Suzuki, en presencia de una base adecuada tal como Na₂CO₃ ac. o K₂CO₃, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como Pd(PPh₃)₄ o Pd(PPh₃)₂Cl₂, en un disolvente adecuado, tal como MeCN, y preferentemente calentado entre 80 °C y 100 °C. El grupo protector SEM puede ser subsecuentemente eliminado usando TBAF para llevar a los compuestos de Fórmula (I_{PREP}) en el que R³ es arilo

Además, el intermedio de estructura VI también puede ser convertido en un intermedio de estructura VII en el que R³ es 1-hidroxi-etilo, usando condiciones convencional para una reacción de Stille, usando tributil(1-etoxivinil)estaño y Pd(PPh₃)₂Cl₂ en tolueno y calentando a alrededor de 95 °C. El derivado acetoxi resultante puede ser reducido usando NaBH₄ en MeOH a una temperatura de alrededor de TA. El desprendimiento subsecuente del grupo Z lleva a los compuestos de Fórmula (I_{PREP}) en el que R³ es 1-hidroxi-etilo.

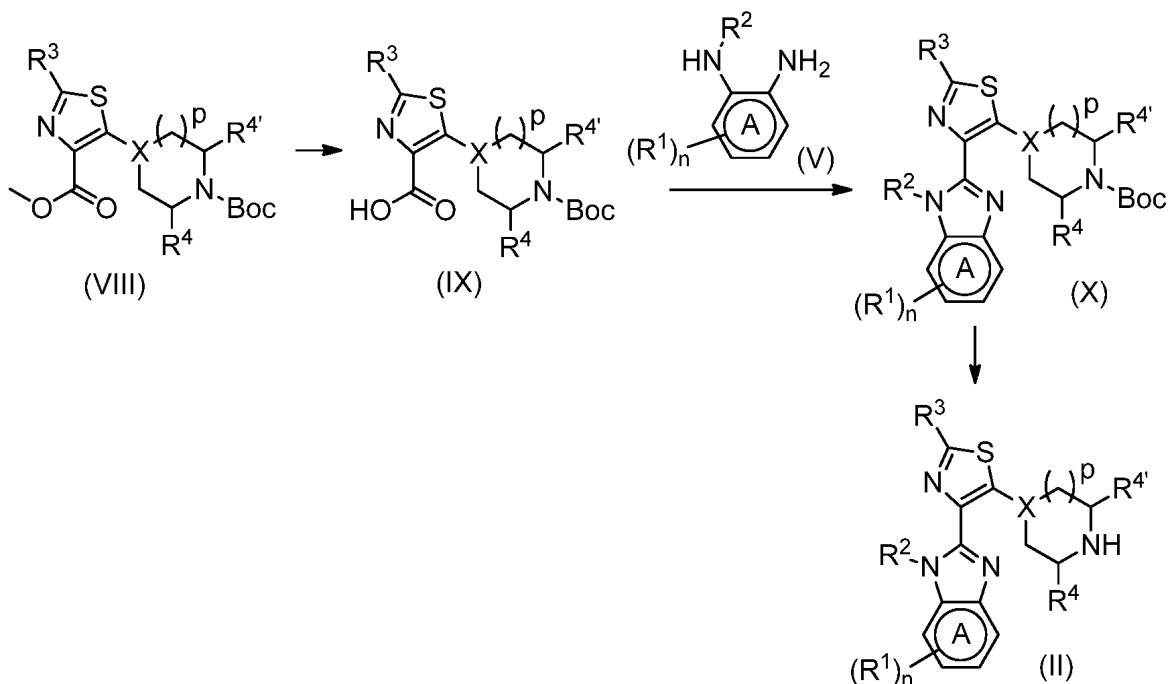
De forma alternativa, los compuestos de Fórmula (I_{PREP}) en el que R² no es hidrógeno pueden prepararse (ver Esquema 5) por una reacción de alquilación de un compuesto de Fórmula (I_{PREP}) en el que R² es hidrógeno, usando un reactivo tal como R²X, X siendo iodo, bromo o cloro, usando una base tal como NaH, en un disolvente adecuado, tal como THF o DMF y a una temperatura entre TA y reflujo.



Esquema 5

Preparación de Los compuestos de estructura II

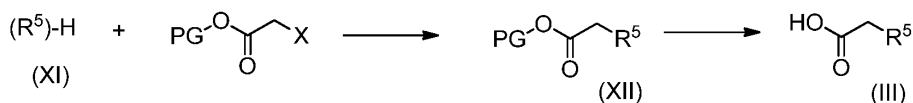
Los compuestos de estructura II pueden prepararse usando la ruta mostrada en el Esquema 6.

**Esquema 6**

5 La función éster de metilo del compuesto de estructura VIII puede ser desprendida bajo condiciones básicas convencionales, preferentemente usando NaOH o LiOH, en un disolvente adecuado, tal como EtOH, MeOH, THF, agua o una mezcla de los mismos y a una temperatura entre TA y 60 °C. El intermedio de estructura IX puede ser acoplado a un compuesto diamina de estructura V seguido de una ciclación de acuerdo al procedimiento descrito para la síntesis de los compuestos de Fórmula (I_{PREP}) en Esquema 2. El grupo protector Boc del intermedio de estructura X puede ser desprendido subsecuentemente bajo condiciones ácidas convencionales, preferentemente usando HCl en un disolvente adecuado, tal como EA, dioxano, Et₂O, EtOH o una mezcla de los mismos, o usando TFA en DCM, y a una temperatura alrededor de TA para dar el compuesto de estructura II.

Preparación de los compuestos de estructura III

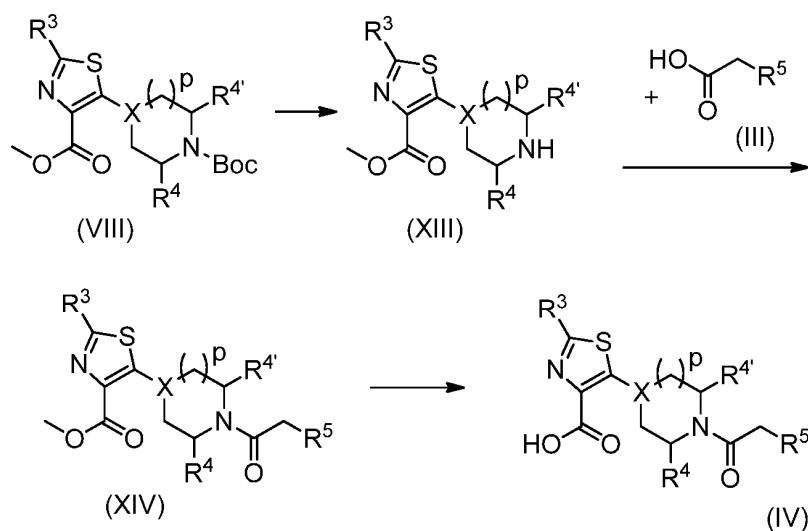
Los compuestos de estructura III están ya sea disponibles en el mercado, o, para R⁵ representando un anillo heterociclilo unido a nitrógeno, puede ser sintetizado siguiendo la ruta mostrada a continuación (Esquema 7).

**Esquema 7**

15 Un compuesto de estructura XI, (R⁵)-H, representando un anillo heterociclilo que tiene un NH libre, puede ser alquilado usando un derivado de ácido acético de Fórmula X-CH₂-COO(PG) donde X es Cl o Br y PG es un grupo protector adecuado para una función ácido, en presencia de una base tal como Cs₂CO₃, K₂CO₃ o NaH, en un disolvente adecuado, tal como THF o DMF, y a una temperatura entre TA y 120 °C. La desprotección del intermedio de estructura XII lleva al compuesto de estructura III. Las funciones ácidas adecuada que protegen grupos y los procedimientos de protección y desprotección son bien conocidos para un experto en la materia (véase notablemente "Protective groups in organic synthesis", Greene T. W. y Wuts P. G. M., Wiley-Interscience, 1999).

Preparación de los compuestos de estructura IV

25 Los compuestos de estructura IV pueden prepararse de acuerdo con la ruta descrita en el Esquema 8 a continuación usando condiciones de reacción descritas previamente.



Partiendo del compuesto de estructura VIII, el desprendimiento del Boc puede realizarse, seguido del acoplamiento de amida con un compuesto de estructura III. Finalmente, el desprendimiento del éster de metilo, lleva al compuesto de estructura IV.

5 Preparación de los compuestos de estructura V

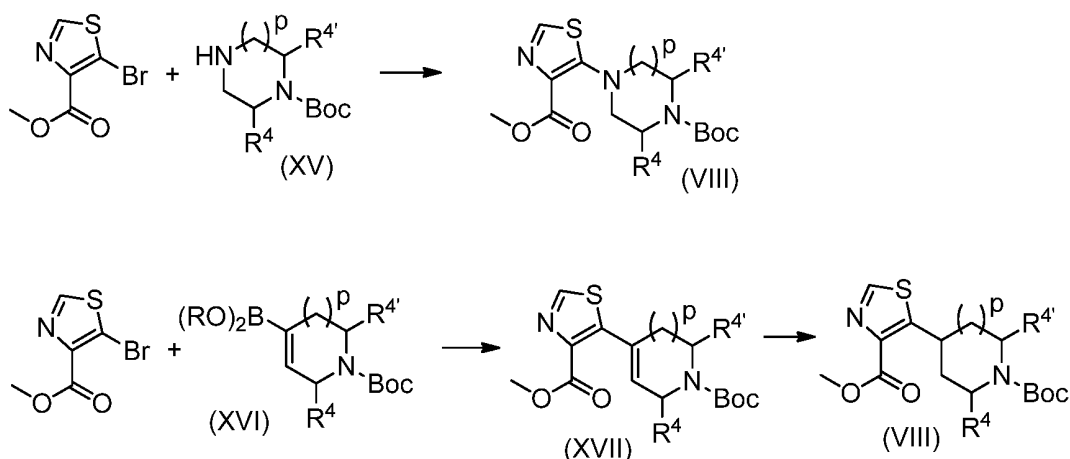
Los compuestos de estructura V están, ya sea, disponibles en el mercado, o pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, o en analogía. Las 1,2-diaminas sustituidas una vez en la posición 4 no disponibles en el mercado, pueden ser preparadas por la nitración de la amina para-sustituida correspondiente, usando anhídrido acético y ácido nítrico a una temperatura entre 10 °C y TA seguido de calentamiento en dioxano y HCl 6M a una temperatura de alrededor de 70 °C. Partiendo de la acetamida para-sustituida, se puede realizar nitración usando una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico a 0 °C, seguido del desprendimiento del acetato en condiciones ácidas o básicas de acuerdo con procedimientos bien conocidos para el experto en la materia. El derivado de 1-amino-2-nitro resultante puede ser reducido al compuesto 1,2-diamino de estructura V usando condiciones convencionales, tales como formato de amonio o hidrógeno y Pd/C en un disolvente adecuado, tal como EtOH o MeOH opcionalmente en presencia de agua a una temperatura de alrededor TA. De forma alternativa, el grupo nitro puede ser reducido en presencia de Zinc y cloruro de amonio en MeOH a una temperatura de alrededor de TA.

De manera alternativa, las 1,2-diaminas sustituidas una vez en la posición 4 pueden ser preparadas al realizar una reacción Suzuki con el ácido o éster borónico adecuado y 4-bromo-2-nitroanilina, en presencia del catalizados de paladio adecuado, tal como acetato de paladio, usando un ligando adecuado, tal como triciclohexilfosfina, en presencia de una base adecuada, tal como K₃PO₄, en tolueno /agua y calentando a alrededor de 100 °C. O se puede realizar la reacción de Suzuki con éster de pinacol del ácido 3,4-diaminofenilborónico y un reactivo apropiado, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como el aducto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) paladio (II) diclorometano, en presencia de una base adecuada, tal como K₃PO₄, en DMF y calentando a alrededor de 85 °C.

Otra ruta hacia las 1,2-diaminas sustituidas una vez en la posición 4 consiste en la realización de una reacción de aminación reductiva con 4-acetamidobenzaldehído, usando condiciones convencionales, tal como triacetoxiborohidruro de sodio en DCM en presencia de DIPEA a alrededor de TA. Las 1,2-diaminas sustituidas una vez en posición 4 también pueden ser preparadas al realizar una sustitución aromática nucleofílica con la amina y derivado alcohólico apropiados y 5-cloro-2-nitroanilina o 5-fluoro-2-nitroanilina, en presencia de una base, tal como TEA o NaH, en un disolvente adecuado, tal como DMF y a una temperatura entre 100 °C y 120 °C.

Preparación de los compuestos de estructura VIII

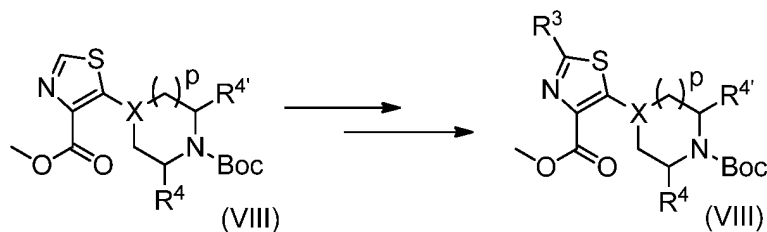
Se puede hacer reaccionar el 5-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo con el derivado de estructura XV, en una reacción tipo sustitución nucleofílica aromática, en presencia de una base adecuada, tal como K₂CO₃, DIPEA o DBU, en un disolvente adecuado, tal como MeCN, DMSO o NMP, y a una temperatura entre 80 °C y 120 °C (véase el Esquema 9 a continuación).



Esquema 9

De forma alternativa, se puede hacer reaccionar el 5-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo con el derivado de ácido borónico de Fórmula XVI donde R es hidrógeno o alquilo, es una reacción tipo Suzuki, en presencia de una base adecuada tal como K_2CO_3 ac., en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como $Pd(PPh_3)_4$, en un disolvente adecuado, tal como dioxano, y preferentemente calentando a alrededor de 100 °C. El intermedio resultante de estructura XVII puede además ser transformado en un compuesto de estructura VIII al usar condiciones convencionales para la reducción de un residuo alqueno, tal como Pd/C en EtOH/AcOH bajo una atmósfera de hidrógeno y calentando a alrededor de 50 °C.

5



Esquema 10

El compuesto de estructura VIII en el que R^3 es hidrógeno puede además ser transformado en un compuesto de estructura VIII donde R^3 es bromo o cloro, usando NBS o NCS respectivamente, en un disolvente adecuado, tal como MeCN, preferentemente a una temperatura de alrededor de 50 °C. (Ver Esquema 10). El compuesto de estructura VIII donde R^3 es $-CH_2-N(Me)_2$ puede ser sintetizado al hacer reaccionar el compuesto de estructura VIII donde R^3 es H con la sal de Eschenmoser en una mezcla de MeCN y DMF a una temperatura de alrededor de 90 °C.

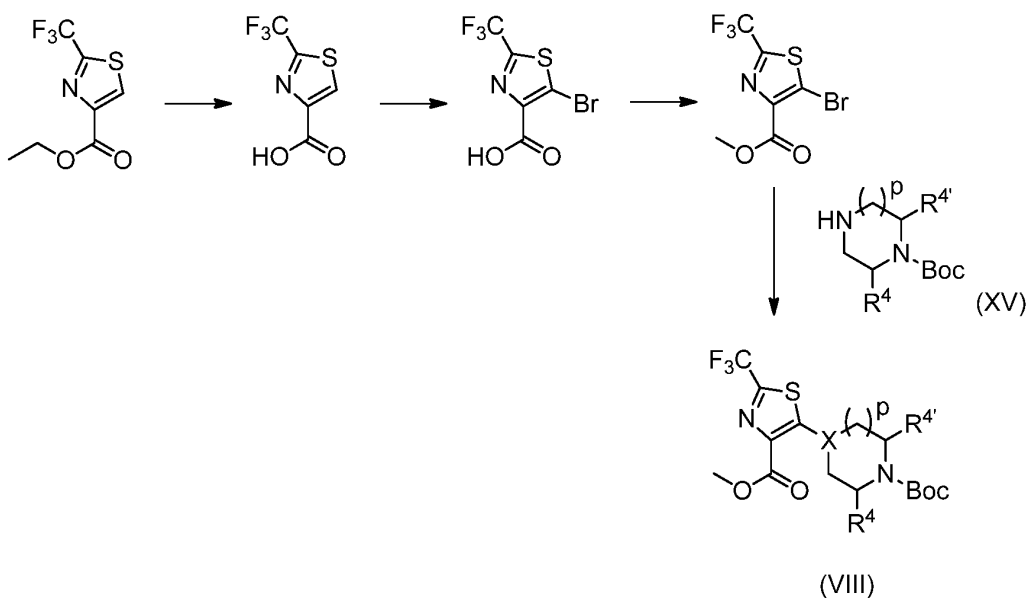
15

El compuesto de estructura VIII en el que R^3 es $-CH_2-OH$ puede prepararse al hacer reaccionar el compuesto de estructura VIII donde R^3 es H con DMF, en presencia de una base tal como diisopropilamida de litio, en un disolvente adecuado, tal como THF y a una temperatura de alrededor de -78 °C. El derivado de aldehído resultante puede ser reducido subsecuentemente usando agentes reductores convencional, tal como $NaBH_4$.

El compuesto de estructura VIII en el que R^3 s trifluorometilo se puede obtener al tratar el compuesto de estructura VIII donde R^3 es bromo con 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonilo)acetato de metilo, en presencia de CuI , $AsPh_3$ y el aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio-(0)-cloroformo en DMF, calentando a una temperatura de alrededor de 100 °C.

20

Otra ruta para preparar los compuestos de estructura VIII donde R^3 es trifluorometilo se describe en el Esquema 11 a continuación.



Esquema 11

El éster de etilo de 2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxilato se desprende usando condiciones convencional en medio básico y el derivado ácido obtenido se trata con n-butilo de litio y bromo en THF a una temperatura de alrededor de -78 °C. El compuesto bromado resultante puede ser esterificado usando ácido sulfúrico en MeOH y calentando a una temperatura de alrededor de 70 °C. La sustitución aromática nucleofílica usando condiciones ya descritas con un compuesto de estructura XV lleva a los compuestos de estructura VIII donde R³ es trifluorometilo.

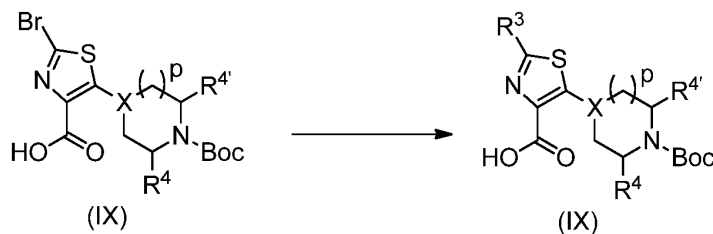
Adicionalmente, el compuesto de estructura VIII en el que R³ es ciclopropilo se puede obtener al tratar el compuesto de estructura VIII donde R³ es bromo, en una reacción tipo Suzuki, usando las condiciones ya descritas en el Esquema 3.

Además, el compuesto de estructura VIII donde R³ es isopropilo se puede obtener por una reacción de Suzuki, al tratar un compuesto de estructura VIII donde R³ es bromo con éster de pinacol del ácido isopropenilborónico, Na₂CO₃, Pd(PPh₃)₂Cl₂ en una mezcla de agua y MeCN, calentando a una temperatura de alrededor de 80 °C. El grupo isopropenilo puede además ser reducido para proporcionar el compuesto de estructura VIII donde R³ es isopropilo usando condiciones convencionales para la reducción de un residuo alqueno, tal como Pd/C en MeOH bajo una atmósfera de hidrógeno.

De forma alternativa, el compuesto de estructura VIII donde R³ es hidrógeno se puede transformar en un compuesto de estructura VIII donde R³ es oxetano por una reacción de Minisci, usando 3-iodo-oxetano como reactivo, en presencia de Fe(II)SO₄, H₂SO₄ y H₂O₂, en un disolvente adecuado, tal como DMSO, y preferentemente a una temperatura de alrededor de TA.

20 Preparación de los compuestos de estructura IX

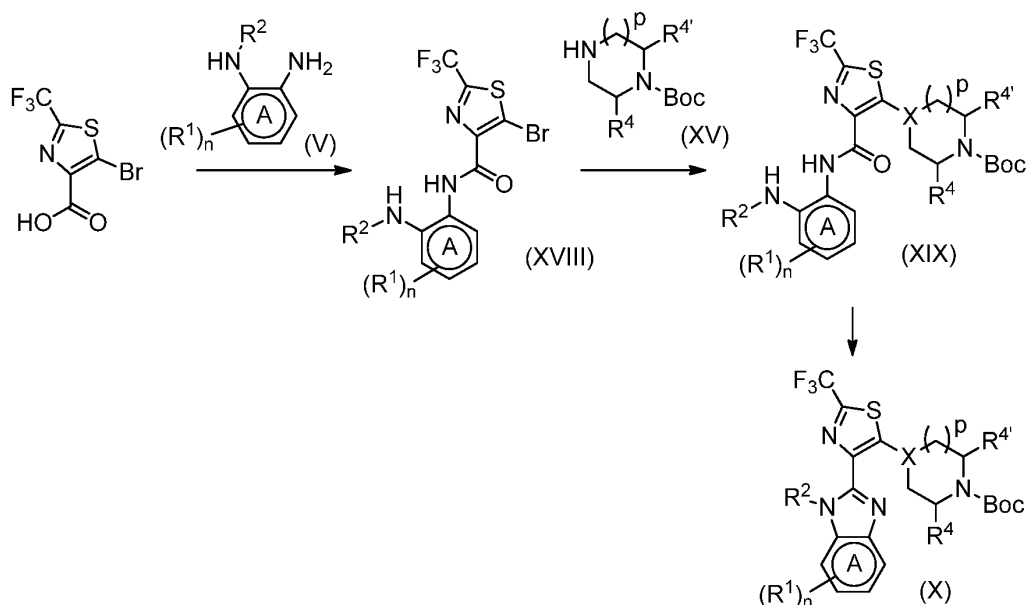
El compuesto de estructura IX en el que R³ es bromo se puede convertir en un compuesto de estructura IX donde R³ es arilo, usando un reactivo de Fórmula R³-B-(OR)₂, R siendo hidrógeno o alquilo, usando condiciones convencionales para una reacción de Suzuki tales como aquellas descritas en el Esquema 4. (Véase el Esquema 12).



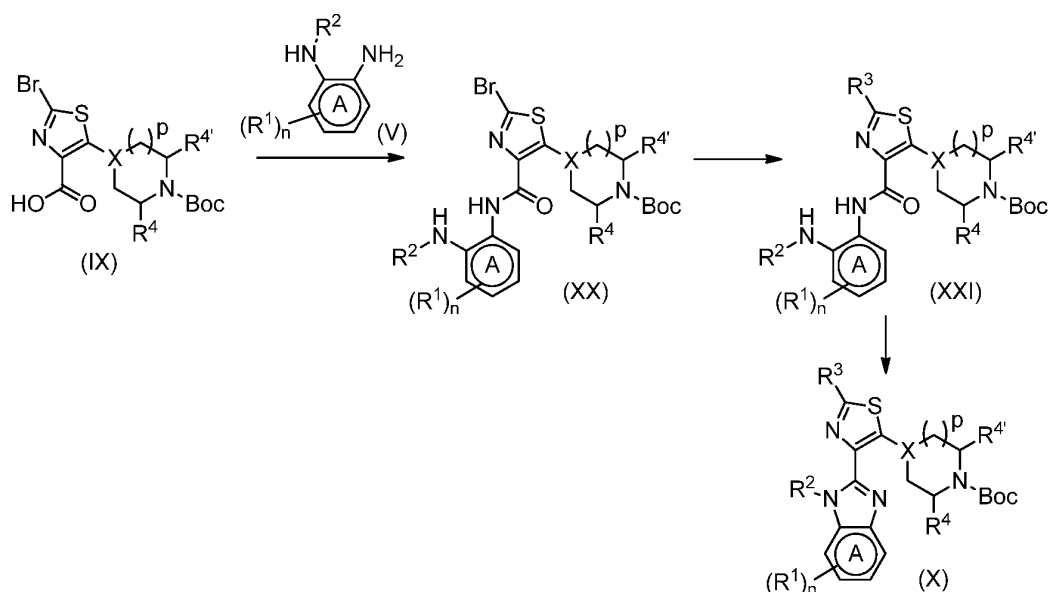
Esquema 12

Preparación de los compuestos de estructura X

- 5 En el caso de R³ siendo trifluorometilo, los compuestos de estructura X pueden prepararse usando la ruta mostrada en el Esquema 13. Se hace reaccionar el ácido 5-Bromo-2-trifluorometil-tiazol-4-carboxílico con un compuesto de estructura V de acuerdo con protocolos convencional para una reacción de acoplamiento de amida. La amida resultante de estructura XVIII es luego sometida a una reacción de sustitución aromática nucleofílica con un compuesto de estructura XV para producir un compuesto de estructura XIX. La reacción de ciclación produce el derivado de benzoimidazol de estructura X, usando las condiciones descritas previamente.

**Esquema 13**

- 10 El compuesto de estructura X en el que R³ es -CH₂-CH₂-COOH puede prepararse como se describió en el Esquema 14, al hacer reaccionar un compuesto de estructura IX donde R³ es Br con un compuesto de estructura V para dar un derivado de amida de estructura XX, usando condiciones convencionales para una reacción de acoplamiento de amida. El compuesto de estructura XX se puede someter a condiciones para una reacción de Suzuki, usando éster de pinacol del ácido 2-etoxicarbonilvinilborónico, en presencia de un catalizador de paladio, tal como Pd(PPh₃)₂Cl₂, en una mezcla de carbonato de sodio acuoso y DMF y calentando a una temperatura de alrededor de 100 °C. La
- 15 subsecuente reducción del doble enlace (hidrógeno, paladio sobre carbón en EtOH) seguido de la reacción de ciclación lleva al derivado de benzoimidazol de estructura X donde R³ es -CH₂-CH₂-COOH, usando condiciones descritas previamente.



Esquema 14

Preparación de los compuestos de estructura XI, XV, y XVI

Los compuestos de estructura XI, XV y XVI están, ya sea, disponibles en el mercado, o pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, o en analogía.

- 5 Cuando se obtienen los compuestos de Fórmula (I) en la forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden ser separados usando procedimientos conocidos por el experto en la materia: *por ejemplo* por formación y separación de sales diastereoméricas o por HPLC sobre una fase estacionaria quiral, tal como una columna Regis Wheelk-O1(R,R) (10 mm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 mm), o una columna Daicel ChiralPak IA (10 mm) o AD-H (5 mm). Las condiciones típicas del HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH o *i*PrOH, en presencia o ausencia de una amina, tal como TEA, dietilamina) y eluyente B (hexano), a una velocidad de flujo de 0,8 a 150 ml/min.

Sección experimental:

Abreviaturas (como se usa en el presente documento y en la descripción anterior):

- 15 Ac acetilo
ac. acuoso
Boc *tert.*-butiloxicarbonilo
A amplio
Salmuera solución de NaCl acuoso saturado
BSA Albúmina de suero bovino
20 Bu butilo (tal como en *t*BuLi = *tert.*-BuLi = butilo de litio terciario)
Cbz benciloxicarbonilo
CC cromatografía de columna sobre gel de sílice
CDI 1,1'-carbonildiimidazol
CHO ovario de hámster chino
25 conc. concentrado
CV volumen de columna
d doblete
dba dibencilidenacetona
DBU 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
30 DCC 1,3-diciclohexilcarbodiimida
DCMdiclorometano
DEA dietilamina
DETA dietilenetriamina
DIPEA *N*-etil-diisopropilamina
35 DMA P4-dimetilaminopiridina
DME 1,2-dimetoxietano
DMF dimetilformamida
DMP periodinano de Dess-Martin
DMSO dimetilsulfóxido

- Dppf 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno
 EA acetato de etilo
 EDCI *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (como sal HCl)
 Eq equivalente
 5 Et etilo
 EtOH etanol
 FBS suero de bovino fetal
 FLIPR Lector de placa de imagen fluorescente
 Fluo-4-AM ácido 2-[[2-(2-{5-[bis(carboximetil)amino]-2-metilfenoxi)etoxi]-4-(2,7-difluoro-6-hidroxi-3-oxo-3*H*-xanten-9-il)fenil](carboximetil)amino)acético
 10 G418 (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-[(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,6*S*)-4,6-diamino-3-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,5-dihidroxi-5-metil-4-metilaminooxan-2-il]oxi-2-hidroxiciclohexilo]oxi-2-(1-hidroxietil)oxano-3,4-diol
 H hora u horas
 HATU hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
 15 HBSS solución de sal equilibrada de Hank
 HEPES ácido 4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-etansulfónico
 Hept heptano
 Hex hexano
 HOAT 7-aza-1-hidroxibenzotriazol
 20 HOBT 1-hidroxibenzotriazol, hidrato
 HPLC cromatografía líquida de alto rendimiento
*i*Pr isopropilo
*i*PrOH iso-propanol
 CL cromatografía líquida
 25 M molaridad [mol L⁻¹]
 Me metilo
 MeCN acetonitrilo
 MeOH metanol
 EM espectroscopía de masas
 30 min. minuto o minutos
 N normalidad
 NaO^tB *terc.* butóxido de sodio (terciario)
 NBS *N*-bromo-succinimida
 NCS *N*-cloro-succinimida
 35 NMP 1-metil-2-pirrolidona
 org. orgánico
 Pd/C paladio sobre carbono
 PG grupo protector
 Ph fenilo
 40 PL- Sustentado en polímero
 PL-HCO₃ cartuchos de extracción de fase sólida StratoSpheres™ conteniendo una sal de amonio cuaternario HCO₃⁻
 PyBOP hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio
 q cuadruplete
 45 TA temperatura ambiente
 S singlete
 Sat. Saturado
 Sec secundario
 SEMCI (2-clorometoxietil)-trimetilsilano
 50 Si-DCC Silicabond DCC
 T triplete
 TBAF fluoruro de tetrabutilamonio
 TBTU tetrafluoroborato O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
*t*Bu *terc.* butilo
 55 TEA trietilamina
 TFA ácido trifluoroacético
 THF tetrahidrofurano
t_r tiempo de retención

I. Química

- 60 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos activos biológicos de la invención pero no limitan el ámbito de la misma.

General: Todas las temperaturas están establecidas en grados Celsius (°C). A menos que se indique lo contrario, las reacciones toman lugar a TA bajo una atmósfera de argón y se realizan en un matraz de fondo redondo en una llama

seca equipado con una barra de agitación magnética.

Procedimientos de caracterización usados:

Los tiempos de retención CL-EM han sido obtenidos usando las siguientes condiciones de elución:

A) CL-EM (A):

- 5 Se usó la columna Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm 2,1x50 mm ID de Waters, con termostato en el administrador de columna Acquity UPLC (60 °C). Los dos disolventes de elución fueron como se describe a continuación: disolvente A = agua + 0,05 % TFA; Disolvente B = acetonitrilo + 0,045 % TFA. La velocidad de flujo del eluyente fue 1,2 ml/min y las características de la proporción de mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución están resumidas en la tabla más abajo (usando una gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

t (min)	0	1,4	1,9	2,0
Disolvente A (%)	98	2	2	98
Disolvente B (%)	2	98	98	2

10

B) CL-EM (B):

- 15 Columna Zorbax SB-Aq, 3,5 μm , 4,6x50 mm con termostato a 40 °C. Los dos disolventes de elución fueron como se describe a continuación: Disolvente A = agua + 0,04 %TFA; Disolvente B = acetonitrilo. La velocidad de flujo del eluyente fue 4,5 ml/min y las características de la proporción de mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución están resumidas en la tabla más abajo (usando una gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

t (min)	0	1,0	1,45	1,55
Disolvente A (%)	95	5	5	95
Disolvente B (%)	5	95	95	5

C) CL-EM (C):

- 20 La columna Waters XBridge C18, 2,5 μm , 4,6x30mm con termostato a 40 °C. Los dos disolventes de elución fueron como se describe a continuación: Disolvente A= agua + 0,04 %TFA; Disolvente B = acetonitrilo. La velocidad de flujo del eluyente fue 4,5 ml/min y las características de la proporción de mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución están resumidas en la tabla más abajo (usando una gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

t (min)	0	1,0	1,45	1,55
Disolvente A (%)	95	5	5	95
Disolvente B (%)	5	95	95	5

25 D) CL-EM (D):

- 30 Columna Ascentis Express C18, 2,7 μm , 2,1x50mm con termostato a 50 °C. Los dos disolventes de elución fueron como se describe a continuación: Disolvente A= acetonitrilo; Disolvente B = agua + 0,05 % NH_4OH + 2 % acetonitrilo. La velocidad de flujo del eluyente fue 1,4 ml/min y las características de la proporción de mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución están resumidas en la tabla más abajo (usando una gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

t (min)	0	2,0	2,3	2,35	2,50
Disolvente A (%)	5	95	95	5	5
Disolvente B (%)	95	5	5	95	95

E) CL-EM (E):

- 35 Columna Zorbax Extend-C18, 5 μm , 4,6x50mm sin termostato. Los dos disolventes de elución fueron como se describe a continuación: Disolvente A= agua + 0,1 % NH_4OH ; Disolvente B = acetonitrilo. La velocidad de flujo del eluyente fue 4,5 ml/min y las características de la proporción de mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución están resumidas en la tabla más abajo (usando una gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

consecutivos):

t (min)	0	0,8	1,2	1,45	1,55
Disolvente A (%)	98	60	5	5	98
Disolvente B (%)	2	40	95	95	2

F) CL-EM (F):

- 5 Columna Waters XBridge C18, 5 µm, 4,6x50mm sin termostato. Los dos disolventes de elución fueron como se describe a continuación: Disolvente A= agua + 0,1 % NH₄OH; Disolvente B = acetonitrilo. La velocidad de flujo del eluyente fue 4,5 ml/min y las características de la proporción de mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución están resumidas en la tabla más abajo (usando una gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

t (min)	0	0,75	1,45	1,55
Disolvente A (%)	95	5	5	98
Disolvente B (%)	5	95	95	2

10 G) CL-EM (G):

- Se usó la columna Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm 2,1x50 mm ID de Waters, con termostato en el administrador de columna Acquity UPLC (60 °C). Los dos disolventes de elución fueron como se describe a continuación: Disolvente A = agua + 0,05 % TFA; Disolvente B = acetonitrilo + 0,045 % TFA. La velocidad de flujo del eluyente fue 1 ml/min y las características de la proporción de mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución están resumidas en la tabla más abajo (usando una gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

t (min)	0	1,4	1,8	1,9	2,0
Disolvente A (%)	98	5	2	2	98
Disolvente B (%)	2	95	98	98	2

Procedimientos de CL-EM preparativo usados:

La purificación con CL-EM preparativo ha sido realizada usando las condiciones descritas a continuación.

I) CL-EM preparativo (I):

- 20 Se usó una Columba X-Bridge (Waters C18, 10µm OBD, 30x75 mm). Los dos disolventes de elución fueron como se describe a continuación: Disolvente A = agua + 0,5 % NH₄OH; Disolvente B = acetonitrilo. La velocidad de flujo del eluyente fue 75 ml/min y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución están resumidas en las tablas más abajo (usando una gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

t (min)	0	4,0	6,0	6,4
Disolvente A (%)	80	5	5	80
Disolvente B (%)	20	95	95	20

25

II) CL-EM preparativo (II):

- 30 Se usó una columna X-Bridge (Waters Prep C18, 5µm OBD, 19x50 mm). Los dos disolventes de elución fueron como se describe a continuación: Disolvente A = agua + 0,1 % NH₄OH; Disolvente B = acetonitrilo+0,1 %NH₄OH. La velocidad de flujo del eluyente fue 40 ml/min y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución están resumidas en las tablas más abajo (usando una gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

t (min)	0	0,2	0,3	3,2	3,3	4,3	4,4
Disolvente A (%)	90	90	80	50	5	5	95
Disolvente B (%)	10	10	20	50	95	95	5

III) CL-EM preparativo (III):

- 5 Se usó una columna Gemini (Phenomenex NX 10 μm , 30x1000mm). Los dos disolventes de elución fueron como se describe a continuación: Disolvente A = agua + 0,5 % NH_4OH ; Disolvente B = acetonitrilo. La velocidad de flujo del eluyente fue 100 ml/min y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución están resumidas en las tablas más abajo (usando una gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

t (min)	0	0,6	7,8	9,2	9,5	10,0
Disolvente A (%)	90	90	5	5	90	90
Disolvente B (%)	10	10	95	95	10	10

IV) CL-EM preparativo (IV):

- 10 Se usó una columna XBridge (Waters Prep C18 5 μm , 19x50mm). Los dos disolventes de elución fueron como se describe a continuación: Disolvente A = agua + 0,1 % NH_4OH ; Disolvente B = acetonitrilo + 0,1 % NH_4OH . La velocidad de flujo del eluyente fue 40 ml/min y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución están resumidas en las tablas más abajo (usando una gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

t (min)	0	0,2	0,3	3,2	3,3	4,3	4,4
Disolvente A (%)	75	75	65	35	95	95	5
Disolvente B (%)	25	25	35	65	5	5	95

V) CL-EM preparativo (V):

- 15 Se usó una columna Gemini (Phenomenex NX 10 μm , 30x1000mm). Los dos disolventes de elución fueron como se describe a continuación: Disolvente A = agua + 0,5 % ácido fórmico; Disolvente B = acetonitrilo. La velocidad de flujo del eluyente fue 100 ml/min y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución están resumidas en las tablas más abajo (usando una gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

t (min)	0	0,6	7,8	9,2	9,5	10,0
Disolvente A (%)	90	90	5	5	90	90
Disolvente B (%)	10	10	95	95	10	10

VI) CL-EM preparativo (VI):

- 20 Se usó una columna Gemini (Phenomenex NX 10 μm , 30x1000mm). Los dos disolventes de elución fueron como se describe a continuación: Disolvente A = agua + 0,5 % NH_4OH ; Disolvente B = acetonitrilo. La velocidad de flujo del eluyente fue 100 ml/min y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución están resumidas en las tablas más abajo (usando una gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

t (min)	0	0,6	7,8	9,2	9,5	10,0
Disolvente A (%)	80	80	5	5	80	80
Disolvente B (%)	20	20	95	95	20	20

- 25 VII) CL-EM preparativo (VII):

- 30 Se usó una columna Gemini (Phenomenex NX 10 μm , 30x1000mm). Los dos disolventes de elución fueron como se describe a continuación: Disolvente A = agua + 0,5 % NH_4OH ; Disolvente B = acetonitrilo. La velocidad de flujo del eluyente fue 100 ml/min y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución están resumidas en las tablas más abajo (usando una gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

t (min)	0	0,6	7,8	9,2	9,5	10,0
Disolvente A (%)	60	60	5	5	60	60
Disolvente B (%)	40	40	95	95	40	40

VIII) CL-EM Preparativo (VIII):

5 Se usó una columna XBridge (Aguas Prep C18 5 µm, 19x50mm). Los dos disolventes de elución fueron como se describe a continuación: Disolvente A = agua + 0,1 % NH₄OH; Disolvente B = acetonitrilo + 0,1 % NH₄OH. La velocidad de flujo del eluyente fue 40 ml/min y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución están resumidas en las tablas más abajo (usando una gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

t (min)	0	0,2	0,3	4,4	4,5	5,6	5,7	6,5
Disolvente A (%)	75	75	65	65	5	5	95	95
Disolvente B (%)	25	25	35	35	95	95	5	5

IX) CL-EM preparativo (IX):

10 Se usó una columna Gemini (Phenomenex Phenyl C6, 5 µm, 30x750mm). Los dos disolventes de elución fueron como se describe a continuación: Disolvente A = agua + 0,5 % NH₄OH; Disolvente B = acetonitrilo. La velocidad de flujo del eluyente fue 100 ml/min y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución están resumidas en las tablas más abajo (usando una gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

t (min)	0	0,6	5,85	6,90	7,30	7,50
Disolvente A (%)	95	95	10	5	90	90
Disolvente B (%)	5	5	90	95	10	10

15 X) CL-EM preparativo (X):

20 Se usó una columna Gemini (Phenomenex NX, 10 µm, 30x1000mm). Los dos disolventes de elución fueron como se describe a continuación: Disolvente A = agua + 0,5 % ácido fórmico; Disolvente B = acetonitrilo. La velocidad de flujo del eluyente fue 100 ml/min y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución están resumidas en las tablas más abajo (usando una gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

t (min)	0	0,6	6,66	7,80	8,53
Disolvente A (%)	95	95	80	5	5
Disolvente B (%)	5	5	20	95	95

XI) CL-EM preparativo (XI):

25 Se usó una columna Gemini (Phenomenex NX, 10 µm, 30x1000mm). Los dos disolventes de elución fueron como se describe a continuación: Disolvente A = agua + 0,5 % ácido fórmico; Disolvente B = acetonitrilo. La velocidad de flujo del eluyente fue 100 ml/min y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución están resumidas en las tablas más abajo (usando una gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

t (min)	0	0,6	6,66	7,80	8,53
Disolvente A (%)	95	95	60	5	5
Disolvente B (%)	5	5	40	95	95

Procedimientos de HPLC preparativos usados:

30 Las purificaciones con HPLC han sido realizadas usando las condiciones descritas en el presente documento anteriormente.

I) HPLC Preparativo (I):

35 Se usó una columna Macherey-Nagel (Nucleosil 50-10 µm, 21x100mm). Los tres disolventes de elución fueron como se describe a continuación: Disolvente A = Hept; Disolvente B = EA; Disolvente C = MeOH. La velocidad de flujo del eluyente fue 40 ml/min y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución están resumidas en las tablas más abajo (usando una gradiente lineal entre dos puntos

temporales consecutivos):

t (min)	0	0,5	7	7,5	8,3	8,4	9,7
Disolvente A (%)	90	90	60	0	0	0	0
Disolvente B (%)	10	10	40	50	50	30	30
Disolvente C (%)	0	0	0	50	50	70	70

Procedimientos de HPLC quiral preparativa usados:

Las purificaciones por HPLC quiral preparativa se han realizado usando las condiciones descritas en lo sucesivo.

5 I) HPLC quiral preparativa (I):

Se usó una columna ChiralPak IA (5µm, 21x100mm). El disolvente de elución fue Hept/EtOH/DEA 50/50/0,1, corrió por 15 min y a una velocidad de flujo de 18 ml/min.

II) HPLC quiral preparativa (II):

10 Se usó una columna ChiralCel OD-H (5µm, 20x250mm). El disolvente de elución fue Hept/EtOH/DEA 50/50/0,1, corrió por 120min y a una velocidad de flujo de 16 ml/min.

Ejemplo 1: 2-Benzoimidazol-1-il-1-{4-[4-(1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanona:

1.1. *Terc-butyl éster del ácido 4-(4-Metoxicarbonil-tiazol-5-il)-piperazin-1-carboxílico:*

15 Se le añadió a una solución de 5-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (10g) en MeCN (120ml) 1-Boc-piperazina (8,56g) seguido de DBU (10,1ml). La solución resultante se agitó a 80 °C por 5h. La mezcla de reacción fue diluida con EA y agua. Las capas fueron separadas y la fase orgánica fue lavada adicionalmente con agua. Las capas acuosas combinadas fueron extraídas con EA. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y evaporadas al vacío. El bruto fue purificado con CC (Biotage, cartucho SNAP 100 g, Disolvente A: Hept; Disolvente B: EA; gradiente en % de B: 10 para 2CV, 10 a 50 para 12CV, 50 para 3CV) para producir 7,65g de aceite amarillo. CL-EM (B): t_R = 0,79 min; [M+H]⁺: 328,37.

20 1.2. *Terc-butyl éster del ácido 4-(4-Carboxi-tiazol-5-il)-piperazin-1-carboxílico:*

A una solución de intermedio 1.1 (7650 mg) en EtOH (60ml), se le añadió NaOH 2M (40 ml). La mezcla se agitó por 1h. El disolvente se retiró al vacío y se añadió HCl 2M (35ml) hasta pH 5. Se añadió agua y DCM. La fase acuosa fue extraída adicionalmente con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄) y evaporadas para dar 6,03 g de polvo amarillo pálido. CL-EM (B): t_R = 0,69 min; [M+H]⁺: 314,35.

25 1.3. *Terc-butyl éster del 4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-carboxílico:*

30 A una solución de intermedio 1.2 (6,03 g) en DCM (150 ml) se le añadió HOBT (2,86 g) seguido de EDCI (4,04 g) y DIPEA (9,88 ml). La mezcla resultante se agitó por 20 min. Se añadió o-Fenilendiamina (2,12 g) y la mezcla resultante se agitó a TA por 20h. La mezcla de reacción fue diluida con agua. Las capas fueron separadas y la fase acuosa fue extraída dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y evaporadas al vacío. El aceite Amarillo resultante fue mezclado con ácido acético (50 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C por 2,5h. Se añadió tolueno y la mezcla fue evaporada a presión reducida. El bruto fue purificado con CC (Biotage, cartucho SNAP 100 g, Disolvente A: Hept; Disolvente B: EA; gradiente en %B: 5 a 25 por 10CV, 25 por 3CV, 25 a 45 por 6CV, 45 por 5CV) para producir 2,45g de agujas finas amarillo pálidos. CL-EM (B): t_R = 0,71 min; [M+H]⁺: 386,32.

35 1.4. *2-(5-Piperazin-1-il-tiazol-4-il)-1H-benzoimidazol, sal de clorhidrato doble:*

40 A una suspensión de intermedio 1.3 (2,35g) en EA (15 ml) se le añadió HCl 3M en EA (40 ml). La suspensión se transforma una solución naranja inmediatamente. La precipitación empieza a ocurrir después de 5 min. La suspensión se agitó a TA por 4,5h. El HCl fue parcialmente removido bajo una corriente de aire. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo fue secado al vacío para producir 2,36 g de polvo amarillo. CL-EM (B): t_R = 0,40 min; [M+H]⁺: 286,34.

1.5. *2-Benzoimidazol-1-il-1-{4-[4-(1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanona:*

Una mezcla de intermedio 1.4 (25 mg), ácido benzoimidazol-1-il-acético (11,2 mg), HATU (26,5 mg) y DIPEA (54 ml) en DCM (1 ml), se agitó por 2,5h. El disolvente se retiró bajo presión reducida, el residuo fue puesto en DMF y purificado con CL-EM preparativo (I) para producir 13 mg de sólido beige. CL-EM (A): t_R = 0,44min; [M+H]⁺: 444,2.

45

Los Ejemplos 2 al Ejemplo 7 se sintetizaron a partir de los derivados de ácido derivados apropiados y seguidos por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa 1.5. Los datos del CL-EM del Ejemplo 2 a Ejemplo 7 se encuentran listados en la tabla a continuación. Las condiciones de CL-EM usadas fueron CL-EM (A).

Ejemplo N°	Nombre	t _R	[M+H] ⁺
2	1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-etanona	0,45	458,3
3	1-(2-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona	0,61	474,3
4	1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-indol-1-il-etanona	0,71	443,2
5	1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etanona	0,66	462,2
6	1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanona	0,51	408,2
7	1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(2-metil-tiazol-4-il)-etanona	0,51	425,2

5 **Ejemplo 8: 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-etanona:**

A ácido 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)acético (12,7 mg), se le añadió una solución de intermedio 1.4 (20,8 mg) en DMF/DIPEA (0,5 ml, 5/1) y una solución de HOAT (8,17 mg) en DMF (0,5 ml), seguido de Si-DCC (0,96 mmol/g, 180 mg). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C por 24h. Se añadió PL-HCO₃ (2,06 mmol/g, 120 mg) y PL-DETA (7,99 mmol/g, 23 mg) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente por 3h. Las resinas fueron filtradas, lavadas cinco veces con 1 ml DCM/MeOH 1:1 y la solución resultante fue evaporada al vacío. El residuo fue puesto en DMSO/MeCN 1:4 (0,5 ml) y purificado con CL-EM preparativo (II) para obtener 14 mg de sólido blanco. CL-EM (A): t_R = 0,57min; [M+H]⁺: 479,2.

15 Del **Ejemplo 9 a Ejemplo 13** se sintetizaron a partir del derivado de ácido apropiado y siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8. Los datos de CL-EM del Ejemplo 9 a Ejemplo 13 se encuentran listados en la tabla a continuación. Las condiciones de CL-EM usadas fueron CL-EM (A).

Ejemplo N°	Nombre	t _R	[M+H] ⁺
9	1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-etanona	0,42	458,2
10	1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona	0,41	423,2
11	1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-etanona	0,44	438,9
12	1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(5-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-etanona	0,67	475,2
13	1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanona	0,52	422,2

Ejemplo 14: 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

14.1. *Bencil éster del ácido imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acético:*

20 A una solución café de 4-azabenzimidazol (4,75 g) en DMF (80 ml) se le añadió bromoacetato de bencilo (6,58 ml) seguido de Cs₂CO₃ (25,9 g). La suspensión café claro resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con EA y lavada dos veces con agua y NH₄Cl saturado ac. Las capas acuosas fueron extraídas dos veces con EA. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y evaporadas en presión reducida. El bruto fue purificado con CC (Biotage, cartucho SNAP 100 g, disolvente A: DCM; disolvente B: DCM/MeOH 8:2; gradiente en %B: 0 a 5 por 3CV, 5 por 5CV, 5 a 15 por 5CV, 15 %B por 3CV) para producir 4,99 g de los compuestos deseados como sólido amarillo. CL-EM (C): t_R = 0,59 min; [M+H]⁺: 267,86.

14.2. *Ácido imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acético:*

5 A una suspensión amarilla de intermedio 14.1 (4,99 g) en MeOH (30 ml) y ácido acético (0,3 ml) se le añadió Pd/C (10 %, 994 mg) bajo argón. El matraz fue purgado con argón tres veces, luego purgado con hidrógeno dos veces. La mezcla de reacción se agitó a TA bajo hidrógeno por 5h, filtrada sobre Celite y el Celite fue lavado con MeOH. El filtrado fue evaporado y secado al vacío para producir 2,41 g de sólido blanquecino, que fue usado sin purificación. CL-EM (C): $t_R = 0,15$ min; $[M+H]^+$: 178,24.

14.3. *1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 14.2 reemplazando el ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): $t_R = 0,45$ min; $[M+H]^+$: 445,1.

10 **Ejemplo 15: 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-pirrol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:**

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)acético reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): $t_R = 0,55$ min; $[M+H]^+$: 444,2.

15 **Ejemplo 16: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirrol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:**

16.1. *Terc-butil éster del ácido(R)-4-(4-Metoxicarbonil-tiazol-5-il)-2-metil-piperazin-1-carboxílico:*

20 A una solución de 5-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (3 g) en NMP (30 ml) se le agregaron (R)-1-N-Boc-2-metilpiperazina (2,76 g) seguido de DIPEA (10,1 ml). La solución resultante se agitó a 120 °C por 1,5 d, a TA durante el fin de semana y a 120 °C por 7h. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue diluida con EA y lavada con NaHCO₃ acuoso saturado., HCl 1M y NaCl acuoso saturado. Las fases acuosas fueron extraídas con EA. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y evaporadas al vacío. El bruto fue purificado con CC (Biotage, Cartucho SNAP 100 g , Disolvente A: Hept; Disolvente B: EA; gradiente en %B: 0 por 10CV, 0 a 10 por 5CV, 10 por 5CV, 10 a 20 por 5CV, 20 por 5CV, 20 a 30 por 5CV, 30 por 5CV) para producir 1,42g de aceite amarillo. CL-EM (B): $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+$: 342,08.

25 16.2. *Terc-butil éster del ácido (R)-4-(4-carboxi-tiazol-5-il)-2-metil-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.2, el intermedio 16.1 reemplazando al intermedio 1.1, y usando NaOH 1M en vez de NaOH 2M. CL-EM (B): $t_R = 0,69$ min; $[M+H]^+$: 314,35.

16.3. *Terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-carboxílico:*

30 A una solución de intermedio 16,2 (540 mg) en DCM (10 ml) se le añadió o-fenilendiamina (202 mg) seguido de HATU (941 mg) y DIPEA (367 ml). La mezcla resultante se agitó por 2,5 h. La mezcla de reacción fue diluida con DCM y lavada con NaHCO₃ acuoso saturado., y agua. Las fases acuosas fueron extraídas con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas al vacío. El residuo fue purificado con CC (Biotage, cartucho SNAP 25 g, Disolvente A: DCM; Disolvente B: MeOH; gradiente en % B: 0 por 5CV, 0 a 3 por 5CV, 3 por 10CV). El aceite naranja resultante (850 mg) fue puesto en ácido acético (5 ml), la mezcla se agitó a 90 °C por 5h y evaporada al vacío. El residuo fue puesto en DCM y lavado con NH₄Cl acuoso saturado y NaHCO₃ acuoso saturado. Las fases acuosas fueron extraídas con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas al vacío. El bruto fue purificado con CC (30 g gel de sílice, eluyente Hept/EA 7/3 + 0,1 % TEA) para producir 280 mg de sólido amarillo. CL-EM (B): $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+$: 400,03.

16.4. *2-[5-((R)-3-Metil-piperazin-1-il)-tiazol-4-il]-1H-benzoimidazol, sal de clorhidrato doble:*

40 Una suspensión de intermedio 16,3 (280 mg) en HCl 4M en dioxano (5 ml) se agitó a TA por 1h. El disolvente se retiró a presión reducida para producir 260 mg de sólido beige. CL-EM (B): $t_R = 0,42$ min; $[M+H]^+$: 300,02.

16.5. *1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirrol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:*

45 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 16.4 reemplazando al intermedio 1.4 y ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)acético reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): $t_R = 0,58$ min; $[M+H]^+$: 458,2.

Ejemplo 17: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

50 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 16.4 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 14.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): $t_R = 0,47$ min; $[M+H]^+$: 459,3.

Ejemplo 18: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-etil-piperazin-1-il)-2-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:

18.1. 2-[5-((R)-3-Etil-piperazin-1-il)-tiazol-4-il]-1H-benzoimidazol, sal de clorhidrato doble:

5 Este compuesto fue preparado en cuatro etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, de la etapa 16.1 al 16.4, la (R)-1-N-Boc-2-etilpiperazina reemplazando a la (R)-1-N-Boc-2-metilpiperazina en la etapa 16.1. CL-EM (B): $t_R = 0,45$ min; $[M+H]^+$: 314,18.

18.2. 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-etil-piperazin-1-il)-2-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:

10 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 18.1 reemplazando al intermedio 1.4 y el ácido 2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)acético reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): $t_R = 0,63$ min; $[M+H]^+$: 472,3.

Ejemplo 19: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metoximetil-piperazin-1-il)-2-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:

19.1. 2-[5-((R)-3-Metoximetil-piperazin-1-il)-tiazol-4-il]-1H-benzoimidazol, sal de clorhidrato doble:

15 Este compuesto fue preparado en cuatro etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, de la etapa 16.1 al 16.4, la (R)-1-N-Boc-2-metoximetilpiperazina reemplazando la (R)-1-N-Boc-2-metilpiperazina en la etapa 16.1. CL-EM (B): $t_R = 0,43$ min; $[M+H]^+$: 329,97.

19.2. 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metoximetil-piperazin-1-il)-2-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:

20 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 19.1 reemplazando al intermedio 1.4 y el ácido 2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)acético reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): $t_R = 0,6$ min; $[M+H]^+$: 488,3.

Ejemplo 20: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metoximetil-piperazin-1-il)-2-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:

25 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 19.1 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 14.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): $t_R = 0,5$ min; $[M+H]^+$: 489,1.

Ejemplo 21: 1-((R)-4-[4-(4-Fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:

21.1. Éster de metilo del ácido 5-((R)-3-Metil-piperazin-1-il)-tiazol-4-carboxílico, sal de clorhidrato:

30 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.4, el intermedio 16.1 reemplazando al intermedio 1.3. CL-EM (B): $t_R = 0,39$ min; $[M+H]^+$: 242,10.

21.2. Metil éster del ácido 5-((R)-3-Metil-4-(2-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il-acetil)-piperazin-1-il)-tiazol-4-carboxílico:

35 A una solución de ácido 2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)acético (592 mg) en DCM (5 ml) se le añadió HOBt (499 mg) seguido de EDCI (709 mg) y DIPEA (1,21 ml). La mezcla resultante se agitó por 5min. Se añadió el intermedio 21.1 (933 mg) y la mezcla resultante se agitó a TA por 20h. La mezcla de reacción fue diluida con NaHCO_3 1M (30 ml). Las capas fueron separadas y la fase orgánica fue lavada con agua, secada sobre Na_2SO_4 , filtradas y evaporadas al vacío. El bruto fue purificado con CC (Biotage, cartucho SNAP 50 g, Disolvente A: DCM; Disolvente B: MeOH; gradiente en %B: 0 a 15 por 16CV) para producir 1,29g de aceite café. CL-EM (B): $t_R = 0,64$ min; $[M+H]^+$: 400,31.

21.3. Ácido 5-((R)-3-Metil-4-(2-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il-acetil)-piperazin-1-il)-tiazol-4-carboxílico:

40 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.2, el intermedio 21.2 reemplazando al intermedio 16.1. CL-EM (B): $t_R = 0,56$ min; $[M+H]^+$: 385,91.

21.4. 1-((R)-4-[4-(4-Fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:

45 Una suspensión de 3-fluorobenceno-1,2-diamina (13,5 mg), el intermedio 21.3 (40,1 mg), HATU (39,5mg) y DIPEA (55 ml) en DCM (1 ml) se agitó a TA por 20h. Se añadió PL-HCO_3 (500 mg, 2,11 mmol/g) y la mezcla se agitó adicionalmente por 1h. La resina fue filtrada, lavada con DCM y la solución resultante fue evaporada al vacío. El residuo fue disuelto en AcOH (3 ml) y calentado a 70 °C por 20h. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y purificada con CL-EM preparativo (III) para producir 10 mg de sólido blanco. CL-EM (A): $t_R = 0,69$ min; $[M+H]^+$: 476,3.

El Ejemplo 22 al Ejemplo 28 se sintetizaron a partir del derivado de diamina apropiado y siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 21. Los datos de CL-EM del Ejemplo 22 al Ejemplo 28 están listados en la tabla a

continuación. Las condiciones de CL-EM usadas fueron CL-EM (A).

Ejemplo N°	Nombre	t _R	[M+H] ⁺
22	1-((R)-2-Metil-4-[4-(4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il-etanona	0,62	472,3
23	1-((R)-4-[4-(6-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il-etanona	0,7	492,3
24	1-((R)-4-[4-(6-terc-Butil-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il-etanona	0,77	514,3
25	1-((R)-4-[4-(5-Metanesulfonilo-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il-etanona	0,63	536,2
26	1-((R)-4-[4-(5-Cloro-6-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il-etanona	0,79	510,2
27	1-((R)-4-[4-(5-Cloro-6-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il-etanona	0,73	506,2
28	1-((R)-4-[4-(4,5-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il-etanona	0,81	494,2

Ejemplo 29: 1-(2-{4-[4-(4-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona:

- 5 29.1. *Ácido 5-{4-[2-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-acetil]-piperazin-1-il}-tiazol-4-carboxílico:*

Este compuesto fue preparado en tres etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, de la etapa 21.1 a 21.3, partiendo con el intermedio 1.1 en vez del intermedio 16.1 en la etapa 21.1 y usando ácido (3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-acético en vez de ácido 2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)acético en la etapa 21.2. CL-EM (B): t_R = 0,60 min; [M+H]⁺: 402,11.

- 10 29.2. *1-(2-{4-[4-(4-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 21 etapa 21.4, el intermedio 29.1 reemplazando al intermedio 21.3 y la 3-cloro-benceno-1,2-diamina reemplazando la 3-fluorobenceno-1,2-diamina. CL-EM (A): t_R = 0,75min; [M+H]⁺: 508,2.

- 15 El **Ejemplo 30** al **Ejemplo 37** se sintetizaron a partir de los derivados de diamina apropiados y siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 29 etapa 29.2. Los datos de CL-EM del Ejemplo 30 a Ejemplo 37 están listados en la tabla a continuación. Las condiciones de CL-EM usadas fueron CL-EM(A).

Ejemplo N°	Nombre	t _R	[M+H] ⁺
30	1-(2-{4-[4-(7-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona	0,63	504,3
31	1-Metil-3-(2-{4-[4-(5-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona	0,65	488,3
32	1-Metil-3-(2-oxo-2-{4-[4-(5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-etil)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona	0,79	542,2
33	1-(2-{4-[4-(5-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona	0,63	504,2
34	1-(2-{4-[4-(6-Fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona	0,64	492,2
35	1-(2-{4-[4-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona	0,84	542,1
36	1-(2-{4-[4-(5,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona	0,62	534,3
37	1-(2-{4-[4-(6-Cloro-7-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona	0,75	522,2

Ejemplo 38: 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-bromo-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-pirrol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:

38.1. *Terc-butil éster del ácido 4-(2-Bromo-4-metoxicarbonil-tiazol-5-il)-piperazin-1-carboxílico:*

5 A una solución café de intermedio 1.1 (3,94 g) en MeCN (60 ml) se le añadió NBS (2,21 g). La solución resultante se agitó a 50 °C por 1h. La mezcla de reacción fue evaporada a sequedad. El bruto fue diluido con EA y se añadió Hept. La suspensión fue filtrada, el polvo fue lavado con Hept y el filtrado fue evaporado al vacío para producir 4,71 g (80 % puro) de resina café. CL-EM (B): $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+$: 407,96.

38.2. *Terc-butil éster del ácido 4-(2-Bromo-4-carboxi-tiazol-5-il)-piperazin-1-carboxílico:*

10 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.2, el intermedio 38.1 reemplazando al intermedio 16.1 y usando como disolvente MeOH/THF (2/1) en vez de MeOH. CL-EM (B): $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+$: 393,84.

38.3. *2-(2-Bromo-5-piperazin-1-il-tiazol-4-il)-1H-benzoimidazol, sal de clorhidrato doble:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.3, el intermedio 38.2 reemplazando al intermedio 16.2. CL-EM (B): $t_R = 0,46$ min; $[M+H]^+$: 365,97.

15 38.4. *1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-bromo-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-pirrol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 38.3 reemplazando al intermedio 1.4 y el ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)acético reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): $t_R = 0,63$ min; $[M+H]^+$: 522,2.

Ejemplo 39: 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-etil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-pirrol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:

20 Se cargó un vial con Ejemplo 38 (50 mg), complejo 1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen dicloropaladio(II)-cloro (en DCM 1/1, 3,91 mg) y dioxano (1,5 ml) a TA bajo argón, sellado y purgado con argón tres veces. Se añadió dietilzinc (1,5 M en tolueno). La suspensión naranja resultante se agitó a 100 °C por 1,5 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara, se desactivó con agua (0,5 ml) gota a gota y evaporada a sequedad. El sólido café resultante fue purificado con CL-EM preparativo (I) para producir 17 mg de sólido beige. CL-EM (A): $t_R = 0,65$ min; $[M+H]^+$: 472,3.

25 **Ejemplo 40: 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-metil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-pirrol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:**

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 39, el dimetilzinc (2M en tolueno) reemplazando el dietilzinc (1,5 M en tolueno). CL-EM (A): $t_R = 0,6$ min; $[M+H]^+$: 458,2.

30 **Ejemplo 41: 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-fenil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-pirrol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:**

41.1. *1-(4-{2-Bromo-4-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-tiazol-5-il}-piperazin-1-il)-2-pirrol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:*

35 A una solución amarilla del Ejemplo 38 (542 mg) en THF (6 ml) se le añadió NaH (62 mg, 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La suspensión espumosa amarillo pálido resultante se agitó a 0 °C por 15 min bajo argón, luego se añadió SEMCI (182 mg) y se continuó la agitación por 1,25 h. La mezcla de reacción fue detenida por la adición de agua. Las fases fueron separadas y la capa orgánica fue lavada con agua y salmuera. Las capas acuosas fueron extraídas dos veces con EA. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, evaporadas y secadas al vacío. El bruto fue purificado con CC (Biotage, cartucho SNAP 25 g, Disolvente A: DCM; Disolvente B: DCM/MeOH 8/2; gradiente en %B: 5 por 4CV, 5 a 15 por 6CV, 15 por 3CV) para producir 530 mg de sólido amarillo claro. CL-EM (B): $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+$: 652,48.

41.2. *1-(4-{2-Fenil-4-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-tiazol-5-il}-piperazin-1-il)-2-pirrol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:*

45 Se agitó una mezcla de intermedio 41.1 (50 mg), ácido fenilborónico (9,83mg), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2,69 mg) en MeCN (1 ml) y Na₂CO₃ 1M (1 ml) a 80 °C por 24h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara, se diluyó con EA y se lavó dos veces con agua y salmuera. Las capas acuosas fueron extraídas dos veces con EA. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y evaporadas a sequedad. El bruto fue purificado con CC (Biotage, cartucho SNAP 10 g, Disolvente A: DCM; Disolvente B: DCM/MeOH 8/2; gradiente en %B: 5 por 5CV, 5 a 15 por 5CV, 15 por 5CV) para producir 28 mg de sólido café. CL-EM (B): $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+$: 650,64.

41.3. 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-fenil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:

A una solución café de intermedio 41.2 (26 mg) en THF (0,5 ml) se le añadió TBAF (0,16 ml, 1M en THF) a TA. La mezcla se agitó a TA por 1 h, calentada a 70 °C por 20,5 h. Se agregaron dos equivalentes adicionales de TBAF y la mezcla se agitó a 70 °C por 3,5 h. Después de enfriar, se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla fue extraída dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y evaporadas a sequedad. El bruto fue purificado con CL-EM preparativo (I) para producir 2 mg de sólido amarillo. CL-EM (A): t_R = 0,76min; [M+H]⁺: 520,2.

Ejemplo 42: 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-cloro-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:

42.1. Terc-butil éster del ácido 4-(2-cloro-4-metoxicarbonil-tiazol-5-il)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 38 etapa 38.1, NCS reemplazado el NBS. CL-EM (C): t_R = 0,85 min; [M+H]⁺: 362,24.

42.2. Terc-butil éster del ácido 4-(4-carboxi-2-cloro-tiazol-5-il)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.2, el intermedio 42.1 reemplazando al intermedio 16.1 y usando MeOH/THF 1/1 en vez de EtOH. CL-EM (C): t_R = 0,72 min; [M+H]⁺: 348,26.

42.3. Terc-butil éster del ácido 4-[4-(1H-benzoimidazol-2-il)-2-cloro-tiazol-5-il]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.3, el intermedio 42.2 reemplazando al intermedio 16.2. CL-EM (C): t_R = 0,69 min; [M+H]⁺: 420,35.

42.4. Ácido 5-[(R)-3-Metil-4-(2-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il-acetil)-piperazin-1-il]-tiazol-4-carboxílico:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.4, el intermedio 42.3 reemplazando al intermedio 16.3. CL-EM (C): t_R = 0,57 min; [M+H]⁺: 319,96.

42.5. 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-cloro-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 42.4 reemplazando al intermedio 1.4 y el ácido 2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)acético reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): t_R = 0,63 min; [M+H]⁺: 478,2.

Ejemplo 43: rac-1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-(1-hidroxi-etil)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:

43.1. 1-(4-{2-Acetil-4-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:

A una solución de intermedio 41.1 (250 mg) en tolueno (5 ml) se le añadió tributil(1-etoxivivnil)estaño (0,163 ml) seguido de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (26,9 mg). La suspensión amarilla resultante se agitó a 95 °C bajo argón por 19,5 h. Se agregaron 1.2 equivalentes de tributil(1-etoxivivnil)estaño y 0,1 equivalentes de Pd(PPh₃)₂Cl₂ y la mezcla se agitó adicionalmente a 95 °C por 3,5h. La mezcla de reacción fue evaporada a sequedad. El residuo fue disuelto en dioxano (3,3 ml) y HCl 2M (1,6 ml). La emulsión café oscuro se agitó vigorosamente a TA durante la noche. Se añadió NaOH 1M (3,5 ml) para alcanzar pH 9. Se añadió agua y la mezcla fue extraída tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y evaporadas a sequedad. El bruto fue purificado con CC (Biotage, cartucho SNAP 10 g, Disolvente A: DCM; Disolvente B: DCM/MeOH 8/2; gradiente en %B: 5 por 5CV, 5 a 15 por 3CV, 15 por 7CV) para producir 191 mg de sólido amarillo oscuro. CL-EM (B): t_R = 0,91 min; [M+H]⁺: 616,63.

43.2. rac-1-(4-{2-(1-Hidroxi-etil)-4-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:

A una solución amarilla del intermedio 43.1 (40 mg) en MeOH (1 ml) se le añadió NaBH₄ (2,5 mg) bajo argón a TA. La suspensión café espumosa resultante se agitó a TA. La mezcla de reacción fue detenida al agregar agua y extraída tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron evaporadas y secada en alto vacío para producir 33 mg de sólido café. CL-EM (B): t_R = 0,82 min; [M+H]⁺: 618,05.

43.3. rac-1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-(1-hidroxi-etil)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 41 etapa 41.3, el intermedio 43.2 reemplazando al intermedio 41.2. CL-EM (A): t_R = 0,57min; [M+H]⁺: 488,3.

Ejemplo 44: 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-[1,4]diazepan-1-il}-2-pirrol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:

44.1. 4-(1H-benzod[imidazol-2-il]-5-(1,4-diazepan-1-il)tiazol, sal de clorhidrato doble:

Este compuesto fue preparado en cuatro etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, del 16.1 a 16.4, el terc-butil-1,4-diazepan-1-carboxilato reemplazando a la (R)-1-N-Boc-2-metilpiperazina, el DBU reemplazando al DIPEA y calentando a 80 °C en la etapa 16.1. CL-EM (B): t_R = 0,43 min; [M+H]⁺: 300,00.

44.2. 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-[1,4]diazepan-1-il}-2-pirrol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 44.1 reemplazando al intermedio 1.4 y el ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)acético reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): t_R = 0,57min; [M+H]⁺: 458,3.

Ejemplo 45: 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-[1,4]diazepan-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 44.1 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 14.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): t_R = 0,47 min; [M+H]⁺: 459,3.

Ejemplo 46: 1-((S)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirrol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:

46.1. 2-[5-((S)-3-Metil-piperazin-1-il)-tiazol-4-il]-1H-benzoimidazol, sal de clorhidrato doble:

Este compuesto fue preparado en cuatro etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, de la etapa 16.1 al 16.4, la (S)-1-N-Boc-2-metilpiperazina reemplazando a la (R)-1-N-Boc-2-metilpiperazina y el DBU reemplazando al DIPEA en la etapa 16.1 y usando MeOH/THF 2,5/1 en vez de EtOH en la etapa 16.2. CL-EM (B): t_R = 0,42 min; [M+H]⁺: 300,02.

46.2. 1-((S)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirrol[2,3-b]piridin-1-il-etanona:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 46.1 reemplazando al intermedio 1.4 y el ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)acético reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): t_R = 0,58 min; [M+H]⁺: 458,3.

Ejemplo 47: 1-((S)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 46.1 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 14.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): t_R = 0,47 min; [M+H]⁺: 459,2.

Ejemplo 48: 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperidin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

48.1. Terc-butil éster del ácido 4-(4-Metoxicarbonil-tiazol-5-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico:

Una mezcla de 5-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (250 mg), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (348 mg), Pd(PPh₃)₄ (67,1 mg) en K₂CO₃ acuoso saturado. (1,5 ml) y dioxano (3 ml) se agitó a 125 °C por 1 h bajo argón en el microondas. Se añadió EA y la mezcla fue lavada con agua y salmuera. Las capas acuosas fueron extraídas con EA. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas al vacío. El bruto fue purificado con CC (Biotage, cartucho SNAP 25 g, Disolvente A: Hept; Disolvente B: EA; gradiente en %B: 0 por 5CV, 0 a 10 por 5CV, 10 por 5CV, 10 a 20 por 5CV, 20 por 5CV, 20 a 30 por 5CV, 30 por 10CV) para producir 187 mg de aceite amarillo. CL-EM (B): t_R = 0,84 min; [M+H]⁺: 325,05.

48.2. Terc-butil éster del ácido 4-(4-Metoxicarbonil-tiazol-5-il)-piperidin-1-carboxílico:

A una solución del intermedio 48.1 (180 mg) en EtOH (5 ml) se le añadió Pd/C (10 %, 29 mg) bajo argón. El matraz fue vaciado y rellenado con argón tres veces, luego purgado con hidrógeno dos veces. La mezcla de reacción se agitó a TA bajo hidrógeno. Después de 3 h, se le agregaron 0,05 equivalentes de Pd, seguido de 1 equivalente de TEA 0,75 h después. Después de agitar por 1,5 h, la mezcla de reacción fue calentada hasta 50 °C durante la noche. Se agregaron 2 equivalentes de AcOH y la mezcla fue calentada a 50 °C por 4h. Se agregaron 0,05 equivalentes de Pd y se continuó el calentamiento por 20h. La mezcla fue filtrada sobre celite y el filtrado fue puesto en contacto con Pd/C (10 %, 29 mg) bajo argón. El matraz fue vaciado y rellenado con argón tres veces, luego purgado con hidrógeno dos veces. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C bajo hidrógeno durante la noche. La mezcla fue filtrada sobre Celite y evaporada bajo presión reducida para producir 143 mg de cera amarilla. CL-EM (B): t_R = 0,85 min; [M+H]⁺: 327,21.

48.3. *Terc-butil éster del ácido 4-(4-Carboxi-tiazol-5-il)-piperidin-1-carboxílico:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.2, el intermedio 48.2 reemplazando al intermedio 16.1. CL-EM (B): $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+$: 313,22.

48.4. *2-(5-Piperidin-4-il-tiazol-4-il)-1H-benzoimidazol:*

- 5 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.3, el intermedio 48.3 reemplazando al intermedio 16.2, sin embargo, no se realizó ningún trabajo luego de la reacción con HATU. El grupo BOC fue adicionalmente desprendido durante el tratamiento con AcOH. CL-EM (C): $t_R = 0,45$ min; $[M+H]^+$: 285,14.

48.5. *1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperidin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:*

- 10 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 48.4 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 14.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): $t_R = 0,51$ min; $[M+H]^+$: 444,3.

Ejemplo 49: 1-{(R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-etil-piperazin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

- 15 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 18.1 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 14.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): $t_R = 0,51$ min; $[M+H]^+$: 473,3.

Ejemplo 50: 1-{(R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-isopropil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

50.1. *Terc-butil éster del ácido (R)-4-(2-Bromo-4-metoxicarbonil-tiazol-5-il)-2-metil-piperazin-1-carboxílico:*

- 20 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 38 etapa 38.1, el intermedio 16.1 reemplazando al intermedio 1.1. CL-EM (B): $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+$: 420,30.

50.2. *Terc-butil éster del ácido (R)-4-(2-isopropenil-4-metoxicarbonil-tiazol-5-il)-2-metil-piperazin-1-carboxílico:*

- 25 Una mezcla de éster de pinacol del ácido isopropenilborónico (0,246 ml), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42,2 mg), el intermedio 50,1 (500 mg) en MeCN (4 ml) y Na₂CO₃ 1M (4 ml) fue agitado a 80 °C bajo argón por 2h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara, fue diluida con EA y lavada dos veces con agua y una vez con salmuera. Las capas acuosas fueron extraídas con. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y evaporadas a sequedad para producir 575 mg de aceite café. CC (Biotage, cartucho SNAP 10 g, Disolvente A: Hept; Disolvente B: EA; gradiente en %B: 10 por 6CV, 10 a 30 por 3CV, 30 por 5CV) produjo 343 mg de cera amarillo pálido. CL-EM (B): $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+$: 382,03.

- 30 50.3. *Terc-butil éster del ácido (R)-4-(2-isopropil-4-metoxicarbonil-tiazol-5-il)-2-metil-piperazin-1-carboxílico:*

A un matraz conteniendo intermedio 50,2 (296 mg) se le añadió Pd/C (10 %, 41 mg) bajo argón seguido de MeOH (3 ml). El matraz fue vaciado y rellenado con argón tres veces, luego fue vaciado y rellenado con H₂ tres veces. La mezcla de reacción se agitó a TA bajo H₂ por 1,75 h, filtrada sobre Celite. El Celite fue lavado con MeOH y el filtrado fue evaporado al vacío para producir 294 mg de sólido blanco. CL-EM (B): $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+$: 384,20.

- 35 50.4. *Terc-butil éster del ácido (R)-4-(4-carboxi-2-isopropil-tiazol-5-il)-2-metil-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.2, el intermedio 50.3 reemplazando al intermedio 16.1, usando MeOH/THF 1:1 en vez de EtOH y calentando a 50 °C. CL-EM (B): $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+$: 369,78.

50.5. *Terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(1H-benzoimidazol-2-il)-2-isopropil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-carboxílico:*

- 40 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.3, el intermedio 50.4 reemplazando al intermedio 16.2. CL-EM (B): $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+$: 442,52.

50.6. *(R)-4-(1H-benzoimidazol-2-il)-2-isopropil-5-(3-metilpiperazin-1-il)tiazol, sal de clorhidrato doble:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.4, el intermedio 50.5 reemplazando al intermedio 16.3. CL-EM (B): $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+$: 442,52.

- 45 50.7. *1-{(R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-isopropil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 50.6 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 14.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): t_R

= 0,61 min; [M+H]⁺: 501,3.

Ejemplo 51: 1-{(R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

51.1. *Terc-butil éster del ácido (R)-4-(4-Metoxicarbonil-2-trifluorometil-tiazol-5-il)-2-metil-piperazin-1-carboxílico:*

5 A una solución de intermedio 50,1 (2 g) en DMF (40 ml), se le añadió Cul (4,53 g), AsPh₃ (601 mg), aducto de tris(dibencilidenacetone)dipaladio-(0)-cloroformo (246 mg) y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonilo)acetato de metilo (4,57 g) secuencialmente. La suspensión resultante fue calentada a 100 °C por 4h. Se permitió que la mezcla se enfriara y fue lavada con nitrógeno por 30 min en una solución de etanolamina (50 % en agua). El residuo fue evaporado a sequedad. La CC (Biotage, Cartucho SNAP 100g, Disolvente A: Hept; Disolvente B: EA; gradiente en %B: 00 por 10CV, 0 a 10 por 5CV, 10 por 3CV, 10 a por 5CV, 20 por 3CV, 20 a 30 por 5CV, 30 por 3CV, 30 a 50 por 5CV) produjo 1,26g de aceite amarillo. CL-EM (B): t_R = 0,97 min; [M+H]⁺: 409,96.

51.2. *(R)-4-(1H-benzoimidazol-2-il)-5-(3-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometil)tiazol, sal de clorhidrato doble:*

15 Este compuesto fue preparado en tres etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, de la etapa 16.2 al 16.4, el intermedio 51.1 reemplazando al intermedio 16.1 en la etapa 16.2. CL-EM (B): t_R = 0,55min; [M+H]⁺: 367,94.

51.3. *1-{(R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:*

20 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 51.2 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 14.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): t_R = 0,66min; [M+H]⁺: 527,2.

Ejemplo 52: 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(4-metoxi-indol-1-il)-etanona:

52.1. *Ácido (4-metoxi-indol-1-il)-acético:*

25 A una solución de 4-metoxiindol (294 mg) en DMF (10 ml), se le añadió K₂CO₃ (829 mg). Después de 10 min de agitación, se añadió etilcloroacetato (0,426 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 120 °C, se permitió que se enfriara y fue filtrada. El sólido fue lavado con DCM y el filtrado fue concentrado al vacío. Después de la CC (gel de sílice, EA/MeOH 9/1) seguida por HPLC preparativo (I), el material resultante fue disuelto en NaOH 1M /THF (20 ml, 1/1). La mezcla se agitó a TA durante la noche, neutralizada con HCl 1M (8 ml) y concentrada a sequedad. Este residuo fue puesto en DCM y la suspensión resultante fue filtrada. El filtrado fue evaporado al vacío para producir 340 mg de polvo beige. CL-EM (D): t_R = 0,76 min; [M+H]⁺: 206,1.

30 52.2. *1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(4-metoxi-indol-1-il)-etanona:*

35 Al intermedio 52.1 (30,8 mg) se le añadió una solución de intermedio 1.4 (35,8 mg) en DMF/DIPEA (0,54 ml, 5/1) y una solución de HOAT (20,4 mg) en DMF (0,45 ml). Se añadió DMF (0,9 ml) y DIPEA (0,9 ml) y la mezcla fue calentada hasta completar la disolución. Se añadió Si-DCC (0,93 mmol/g, 322,6 mg) y la mezcla de reacción fue calentada a 50 °C durante la noche. Después de enfriar, fue filtrada a través de un cartucho PL-HCO₃ precondicionado con DCM/MeOH 1/1. El cartucho fue lavado adicionalmente con DCM/MeOH 1/1 y los disolventes fueron removidos al vacío. El bruto fue purificado con CL-EM preparativo (IV) para producir 19 mg de sólido blanco. CL-EM (A): t_R = 0,7min; [M+H]⁺: 473,3.

40 El **Ejemplo 53** a **Ejemplo 64** se sintetizaron a partir del derivado indol apropiado, y siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 52, etapa 52.1 y 52.2. Los datos de la CL-EM del Ejemplo 53 a Ejemplo 64 se encuentran listados en la tabla más abajo. Las condiciones de CL-EM usadas fueron CL-EM (A).

Ejemplo N°	Nombre	t _R	[M+H] ⁺
53	1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(5,6-dicloro-indol-1-il)-etanona	0,86	511,1
54	1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(6-trifluorometil-indol-1-il)-etanona	0,84	511,2
55	1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(5-fluoro-indol-1-il)-etanona	0,73	461,2
56	1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(6-fluoro-indol-1-il)-etanona	0,74	461,2
57	1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(7-metil-indol-1-il)-etanona	0,74	457,3

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre	t _R	[M+H] ⁺
58	1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(2-metil-indol-1-il)-etanona	0,75	457,2
59	1-(2-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-1H-indol-3-carbonitrilo	0,69	468,2
60	1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(4-cloro-indol-1-il)-etanona	0,79	477,2
61	1-(2-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-1H-indol-7-carbonitrilo	0,71	468,2
62	1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(5-cloro-6-metoxi-indol-1-il)-etanona	0,78	507,2
63	1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-etanona	0,79	475,3
64	1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(2-trifluorometil-benzoimidazol-1-il)-etanona	0,67	512,2

Ejemplo 65: 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(6-cloro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-etanona:

5 **65.1. Terc-butil éster del ácido (6-cloro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-acético:**

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14, etapa 14.1, la 6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina reemplazando al 4-azabenzimidazol. CL-EM (B): t_R = 0,93 min; [M+H]⁺: 267,28.

65.2. Ácido (6-Cloro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-acético, sal de clorhidrato:

10 Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa 16.4, el intermedio 65.1 reemplazando al intermedio 16.3. CL-EM (B): t_R = 0,68min; [M+H]⁺: 211,31.

65.3. 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(6-cloro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-etanona:

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 52, etapa 52.2, el intermedio 65.2 reemplazando al intermedio 52.1. CL-EM (A): t_R = 0,72min; [M+H]⁺: 478,2.

15 **Ejemplo 66: 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(2-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-etanona:**

66.1. Ácido(2-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-acético:

Este compuesto fue preparado en dos etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14, etapa 14.1 y etapa 14.2, el 2-metil-7-azaindol reemplazando al 4-azabenzimidazol en la etapa 14.1. CL-EM (B): t_R = 0,44min; [M+H]⁺: 191,11.

20 **66.2. 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(2-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-etanona:**

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 52, etapa 52.2, el intermedio 66.1 reemplazando al intermedio 52.1. CL-EM (A): t_R = 0,58 min; [M+H]⁺: 458,3.

Ejemplo 67: 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-etanona:

25 **67.1. 3-Metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina:**

Una mezcla de 2,3-dicloropiridina (500 mg), alilamina (0,254 ml), NaOtBu (1,19 g), Pd₂dba₃ (37,9 mg), dppf (91,8 mg) en tolueno (15 ml) fue preparada bajo argón y dividida en tres viales. Los viales fueron sellados y purgados con argón tres veces. Las suspensiones café verdoso resultantes fueron calentadas hasta 140 °C por 19,3 h. Se añadió Pd₂dba₃ (0,0125 eq) y dppf (0,05 eq) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 140 °C por 25h.

30 Después de enfriar, las mezclas de reacción combinadas fueron diluidas con EA y lavadas con agua y salmuera. Las capas acuosas fueron extraídas con. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y evaporadas a sequedad. La CC del bruto (Biotage, cartucho SNAP 25 g, Disolvente A: Hept; Disolvente B: EA; gradiente en %B: 50 por 6CV, 50 a 70 por 3CV, 70 por 5CV, 70 a 100 por 3CV, 100 por 3CV) produjo 67 mg de

sólido café. CL-EM (B): $t_R = 0,44$ min; $[M+H]^+$: 133,22.

67.2. *Ácido (3-metil-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)-acético:*

Este compuesto fue preparado en dos etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14, etapa 14.1 y etapa 14.2, el intermedio 67.1 reemplazando al 4-azabenzimidazol en la etapa 14.1. CL-EM (B): $t_R = 0,47$ min; $[M+H]^+$: 191,41.

67.3. *1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-metil-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)-etanona:*

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 52, etapa 52.2, el intermedio 67.2 reemplazando al intermedio 52.1. CL-EM (A): $t_R = 0,59$ min; $[M+H]^+$: 458,2.

Ejemplo 68: 1-(2-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona:

68.1. *Bencil éster del ácido (2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il)-acético:*

A una solución café de oxindol (500 mg) en THF anhidro (15 ml) se le añadió NaH (204 mg, 60 % en aceite mineral) a 0 °C bajo argón. La suspensión café espumosa resultante se agitó a 0 °C por 15 min y se añadió bromoacetato de bencilo (0,602 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA por 4h. Se añadió agua y EA. Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída tres veces con EA. Las capas orgánicas fueron lavadas con agua y salmuera, secadas sobre $MgSO_4$, filtradas y evaporadas al vacío. La CC del bruto (Biotage, cartucho SNAP 25 g, Disolvente A: Hept; Disolvente B: EA; gradiente en %B: 10 por 6CV, 10 a 30 por 4CV, 30 por 6CV) produjo 648 mg de cera roja. CL-EM (B): $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+$: 282,38.

68.2. *Ácido (2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il)-acético:*

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14, etapa 14.2, el intermedio 68.1 reemplazando al intermedio 14.1. CL-EM (B): $t_R = 0,54$ min; $[M+H]^+$: 191,09.

68.3. *1-(2-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona:*

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 52, etapa 52.2, el intermedio 68.2 reemplazando al intermedio 52.1. CL-EM (A): $t_R = 0,6$ min; $[M+H]^+$: 459,2.

Ejemplo 69: 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(6-metoxi-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)-etanona:

69.1. *Ácido (6-metoxi-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)-acético, sal de clorhidrato:*

Este compuesto fue preparado en dos etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 65, etapa 65.1 y etapa 65.2, el 6-metoxi-7-azaindol reemplazando a la 6-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridina en la etapa 65.1. CL-EM (B): $t_R = 0,68$ min; $[M+H]^+$: 207,38.

69.2. *1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(6-metoxi-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)-etanona:*

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 52, etapa 52.2, el intermedio 69.1 reemplazando al intermedio 52.1. CL-EM (A): $t_R = 0,7$ min; $[M+H]^+$: 474,2.

Ejemplo 70: 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(6-metil-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)-etanona:

70.1. *Terc-butil éster del ácido (6-metil-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)-acético:*

Se cargó un vial con intermedio 65.1 (250 mg), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (38,3 mg) y dioxano (5 ml), se selló y purgó con argón. Subsecuentemente se añadió dimetilzinc (2 M en tolueno, 1,03 ml). La suspensión café rojizo resultante se agitó a 100 °C. Después de 1,6 h, la mezcla de reacción fue enfriada, detenida con agua (0,8 ml) y evaporada a sequedad. La CC del bruto resultante (Biotage, cartucho SNAP 10 g, Disolvente A: Hept; Disolvente B: EA; gradiente en %B: 5 por 5CV, 5 a 10 por 2CV, 10 por 4CV) produjo 150 mg de aceite amarillo. CL-EM (B): $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+$: 247,28.

70.2. *Ácido (6-metil-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)-acético, sal de clorhidrato:*

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa 16.4, el intermedio 70.1 reemplazando al intermedio 16.3. CL-EM (B): $t_R = 0,40$ min; $[M+H]^+$: 191,39.

70.3. *1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(6-metil-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)-etanona:*

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 52, etapa 52.2, el intermedio 70.2 reemplazando al intermedio 52.1. CL-EM (A): $t_R = 0,53$ min; $[M+H]^+$: 458,3.

Ejemplo 71: 3-(2-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona:*71.1. Terc-butil éster del ácido (3-nitro-piridin-2-ilamino)-acético:*

5 A una suspensión de H-Gly-OtBu.HCl (1,57 g) en MeCN (35 ml) se le añadió 2-cloro-3-nitropiridina (1,5 g) y DIPEA (4,01 ml). La solución amarilla resultante fue calentada hasta 80 °C por 14 h. La mezcla de reacción fue evaporada a sequedad. El residuo fue puesto en DCM, lavado con agua y salmuera, y las fases acuosas fueron extraídas con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄), filtradas y evaporadas al vacío para producir 2,44 g de sólido amarillo. CL-EM (C): t_R = 0,81 min; [M+H]⁺: 254,27.

71.2. Terc-butil éster del ácido (3-amino-piridin-2-ilamino)-acético:

10 A una solución de intermedio 71.1 (1,07 g) en EtOH (15 ml) y DIPEA (0,72 ml) se le añadió Pd/C (10 %, 224 mg) bajo argón. El matraz fue purgado con argón tres veces, luego purgado con hidrógeno dos veces. La mezcla de reacción se agitó a TA bajo hidrógeno por 5 días, filtrada sobre Celite y el Celite fue lavado con EtOH. El filtrado fue evaporado y secado al vacío para producir 827 mg de cera café. CL-EM (C): t_R = 0,38 min; [M+H]⁺: 224,35.

71.3. Terc-butil éster del ácido (2-Oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-acético:

15 Una solución de intermedio 71.2 (976 mg) y CDI (767 mg) en THF (20 ml) se agitó a TA por 30 min. Se añadió DMAP (27,2 mg) y la mezcla de reacción se agitó a TA por 19 h. Se añadió CDI (0,3 eq) y DMAP (0,5 eq) y se continuó la agitación por 115 h. La mezcla de reacción fue diluida con EA y lavada con agua y salmuera. Las capas orgánicas fueron secadas (MgSO₄), filtradas y evaporadas al vacío. La CC (Primera CC: Hept/EA/NH₃ 7/3/0,01; segunda CC: DCM/MeOH/NH₃ 8/2/0,01) produjo 833 mg de polvo gris. CL-EM (C): t_R = 0,56 min; [M+H]⁺: 250,04.

71.4. Ácido (2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-acético:

20 Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa 16.4, el intermedio 71.3 reemplazando al intermedio 16.3. El compuesto fue, sin embargo, purificado con CC (DCM/MeOH/AcOH 9/1/0,01). CL-EM (C): t_R = 0,27 min; [M+H]⁺: 194,40.

71.5. 3-(2-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona:

25 Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 52, etapa 52.2, el intermedio 71.4 reemplazando al intermedio 52.1. CL-EM (A): t_R = 0,49 min; [M+H]⁺: 461,2.

Ejemplo 72: 1-((2S,6R)-4-[4-(5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2,6-dimetil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:*72.1. 4-(5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)tiazol, sal de clorhidrato doble:*

30 Este compuesto fue preparado en cuatro etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, desde la etapa 1.1 al 1.4, el 2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (2R,6S)-terc-butilo reemplazando a la 1-Boc-piperazina en la etapa 1.1, y la 4-cloro-1,2-fenilendiamina reemplazando a la o-fenilendiamina en la etapa 1.3. CL-EM (C): t_R = 0,42 min; [M+H]⁺: 348,31.

72.2. 1-((2S,6R)-4-[4-(5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2,6-dimetil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

35 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 72.1 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 14.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): t_R = 0,66 min; [M+H]⁺: 507,2.

Ejemplo 73: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-ciclopropil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:*73.1. (R)-metilo 5-(4-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-ciclopropiltiazol-4-carboxilato:*

45 Se cargó un matraz con ácido ciclopropilborónico (133 mg), K₃PO₄ (930 mg), triciclohexilofosfina (33,4 mg), una solución del intermedio 50.1 (500 mg) en tolueno (15 ml), agua (0,75 ml) y Pd(OAc)₂ (13,4mg) a TA bajo argón. La suspensión amarilla resultante se agitó a 100 °C bajo argón. Se añadió adicionalmente ácido ciclopropilborónico (1,3 eq), triciclohexilofosfina (0,1 eq), agua (0,3 ml) y Pd(OAc)₂ (0,05 eq). La mezcla de reacción fue purgada con nitrógeno y agitada a 100 °C durante la noche. Después de enfriar, se añadió EA y la mezcla fue lavada con agua y salmuera. Las capas acuosas fueron extraídas con EA. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄), filtradas y evaporadas a sequedad. La CC (25 g gel de sílice, Hept/EA 7/3) produjo 283 mg de aceite amarillo. CL-EM (B): t_R = 0,92 min; [M+H]⁺: 381,98.

50

73.2. *Terc-butil éster del ácido (R)-4-(4-carboxi-2-ciclopropil-tiazol-5-il)-2-metil-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa 16.2, el intermedio 73.1 reemplazando al intermedio 16.1, y deteniendo con ácido cítrico en vez de HCl. CL-EM (C): $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+$: 367,85.

5 73.3. *4-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-ciclopropiltiazol-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo:*

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa 16.3, el intermedio 73.2 reemplazando al intermedio 16.2. CL-EM (B): $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+$: 440,02.

73.4. *Clorhidrato de (R)-4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-ciclopropil-5-(3-metilpiperazin-1-il)tiazol:*

10 Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, etapa 16.4, el intermedio 73.3 reemplazando al intermedio 16.3. CL-EM (B): $t_R = 0,51$ min; $[M+H]^+$: 340,03.

73.5. *1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-ciclopropil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:*

15 Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa 1.5, el intermedio 73.4 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 14.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): $t_R = 0,58$ min; $[M+H]^+$: 499,3.

Ejemplo 74: 1-Metil-3-(2-oxo-2-(4-[4-(6-trifluorometoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etil)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona:

20 Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 29, etapa 29.2, la 4-(trifluorometoxi)benceno-1,2-diamina reemplazando a la 3-cloro-benceno-1,2-diamina. CL-EM (A): $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+$: 558,2.

Ejemplo 75: 2-(5-(4-[2-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-acetil]-piperazin-1-il)-tiazol-4-il)-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo:

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 29, etapa 29.2, la 4-ciano-benceno-1,2-diamina reemplazando a la 3-cloro-benceno-1,2-diamina. CL-EM (A): $t_R = 0,7$ min; $[M+H]^+$: 499,2.

25 **Ejemplo 76: 1-(2-(4-[4-(6-Hidroximetil-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona:**

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 29, etapa 29.2, el alcohol 3,4-diaminobencilo reemplazando a la 3-cloro-benceno-1,2-diamina. CL-EM (A): $t_R = 0,56$ min; $[M+H]^+$: 504,3.

30 **Ejemplo 77: 1-(2-(4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona:**

77.1. *Etil éster del ácido (2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-acético:*

35 A una solución de 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (200 mg) y NaH (58,6 mg, 60 % en aceite mineral) en DMF (4 ml) se le añadió cloroacetato de etilo (0,287 ml) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, fue diluida con DCM y lavada dos veces con NH_4Cl saturado. Las capas orgánicas fueron secadas (Na_2SO_4), filtradas y evaporadas al vacío. La CC (Biotage, cartucho SNAP 25 g, Disolvente A: Hept; Disolvente B: EA; gradiente en %B: 8 por 4CV, 8 a 66 por 10CV, 66 por 2CV) produjo 272 mg de aceite amarillo. CL-EM (B): $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+$: 234,30.

77.2. *Ácido (2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-acético:*

40 A una solución de intermedio 77.1 (273 mg) en THF (2,7 ml) se le añadió NaOH 1M (2,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Se añadió HCl 2M llevando a pH 1 y la mezcla fue extraída con EA. Las capas orgánicas fueron secadas (Na_2SO_4) y evaporadas para dar 227 mg de polvo blanco. CL-EM (B): $t_R = 0,58$ min; $[M+H]^+$: 206,40.

77.3. *1-(2-(4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona:*

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 77.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): $t_R = 0,63$ min; $[M+H]^+$: 473,3.

45 **Ejemplo 78: 4-(2-(4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona:**

Este compuesto fue preparado en tres etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 77, la 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona reemplazando a la 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona. CL-EM (A): $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+$: 475,2.

Ejemplo 79: rac-1-((1S*,5R*)-3-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

79.1. *Terc-butil éster del ácido rac-((1S*,5R*)-8-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octan-3-carboxílico:*

- 5 Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa 1.5, el 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-carboxilato de terc-butilo reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 14.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (B): $t_R = 0,66$ min; $[M+H]^+$: 372,36.

79.2. *rac-1-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-2-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)etanona, sal de clorhidrato doble:*

- 10 Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16 etapa 16.4, el intermedio 79.1 reemplazando al intermedio 16.3. CL-EM (B): $t_R = 0,32$ min; $[M+H]^+$: 272,36.

79.3. *Éster de metilo del ácido rac-5-((1S*,5R*)-8-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-tiazol-4-carboxílico:*

- 15 Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa 1.1, el intermedio 79.2 reemplazando a la 1-Boc-piperazina y usando 3,5 eq de DBU. CL-EM (B): $t_R = 0,59$ min; $[M+H]^+$: 413,00.

79.4. *Ácido rac-5-((1S*,5R*)-8-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-tiazol-4-carboxílico:*

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16 etapa 16.2, el intermedio 79.3 reemplazando al intermedio 16.1 y usando MeOH en vez de EtOH. CL-EM (B): $t_R = 0,52$ min; $[M+H]^+$: 399,32.

- 20 79.5. *rac-1-((1S*,5R*)-3-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:*

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16 etapa 16.3, el intermedio 79.4 reemplazando al intermedio 16.2. CL-EM (A): $t_R = 0,49$ min; $[M+H]^+$: 471,2.

Ejemplo 80: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-bromo-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

- 25 80.1. *Ácido (R)-2-bromo-5-(4-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)tiazol-4-carboxílico:*

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 73 etapa 73.3, el intermedio 50,1 reemplazando al intermedio 73.2. CL-EM (B): $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+$: 406,24.

80.2. *4-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-bromotiazol-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo:*

- 30 Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16 etapa 16.3, el intermedio 80.1 reemplazando al intermedio 16.2. Sin embargo, debido al desprendimiento parcial del grupo BOC, el bruto obtenido después de la evaporación de AcOH fue tratado con anhídrido de BOC en DCM en presencia de DIPEA. CL-EM (B): $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+$: 478,42.

80.3. *2-[2-Bromo-5-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-tiazol-4-il]-1H-benzoimidazol:*

- 35 Una solución de intermedio 80.2 (1,6g) en DCM (8 ml) y HCl 4M en dioxano (8 ml) se agitó a TA por 1h. La mezcla de reacción fue diluida con EA y lavada con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa fue extraída con EA. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y evaporadas al vacío para producir 1,07 g de espuma amarillo pálido. CL-EM (B): $t_R = 0,48$ min; $[M+H]^+$: 378,19.

80.4. *1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-bromo-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:*

- 40 Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 80,3 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 14.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): $t_R = 0,56$ min; $[M+H]^+$: 537.

Ejemplo 81: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-o-tolil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

- 45 Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 73 etapa 73.1, el intermedio 80,4 reemplazando al intermedio 50.1 y el ácido 2-tolilborónico reemplazando al ácido ciclopropilborónico. CL-EM (A): $t_R = 0,71$ min; $[M+H]^+$: 549,2.

Ejemplo 82: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-(2-metoxi-fenil)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 73 etapa 73.1, el intermedio 80,4 reemplazando al intermedio 50.1 y el ácido 2-metoxifenilborónico reemplazando al ácido 2-tolilborónico. CL-EM (A): $t_R = 0,7$ min; $[M+H]^+$: 565,2.

Ejemplo 83: 1-((R)-4-[4-(6-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

83.1. (R)-4-(5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-(3-metilpiperazin-1-il)tiazol, sal de clorhidrato doble:

Este compuesto fue preparado en cuatro etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, desde la etapa 16.1 al 16.4, la 4-cloro-1,2-fenilendiamina reemplazando a la O-fenilendiamina en la etapa 16.3. CL-EM (B): $t_R = 0,50$ min; $[M+H]^+$: 333,96.

83.2. 1-((R)-4-[4-(6-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 83.1 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 14.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): $t_R = 0,59$ min; $[M+H]^+$: 493,2.

Ejemplo 84: 3-(2-((R)-4-[4-(5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-3H-benzooxazol-2-ona:

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 etapa 83.2, el ácido (2-oxo-benzooxazol-3-il)-acético reemplazando al intermedio 14.2. CL-EM (A): $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+$: 509,2.

Ejemplo 85: 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[4-(5-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona:

85.1. Metil éster del ácido 5-((R)-4-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il)-tiazol-4-carboxílico:

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 21 etapa 21.2, el intermedio 14.2 reemplazando al ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)acético. CL-EM (B): $t_R = 0,57$ min; $[M+H]^+$: 401,18.

85.2. Ácido 5-((R)-4-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il)-tiazol-4-carboxílico:

A una solución de intermedio 85.1 (3,2 g) en EtOH (110 ml) se le añadió NaOH 1M (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó por 2h. Se añadió un segundo equivalente de NaOH (NaOH 1M, 8 ml) y se continuó la agitación por 2h. Se añadió ácido cítrico (10 %) hasta pH 3 y se extrajo la mezcla con EA. La fase orgánica fue secada (Na₂SO₄) y evaporada al vacío para producir 2,08 g de semi-sólido blanquecino conteniendo 30 % de productos secundarios (análogo descarboxilado). CL-EM (B): $t_R = 0,51$ min; $[M+H]^+$: 387,29.

85.3. 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[4-(5-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona:

A una solución de intermedio 85.2 (50 mg) en DMF (1 ml) se le añadió PyBOP (74 mg) y DIPEA (0,069 ml). Luego de 1h de agitación, se le añadió una solución de 3,4-diaminotolueno (15,9 mg) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó por 24h. Se añadió PL-HCO₃ (200 mg, 2,11 mmol/g) y la mezcla se agitó adicionalmente por 1h. La resina fue filtrada, lavada con DCM y la solución resultante fue evaporada al vacío. El residuo fue disuelto en AcOH (3 ml) y calentado a 80 °C por 20h. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y purificada con CL-EM preparativo (III seguido de V) para producir 3,5 mg de sólido blanco. CL-EM (A): $t_R = 0,52$ min; $[M+H]^+$: 473,3.

Ejemplo 86 al Ejemplo 100 se sintetizaron a partir del derivado de diamina apropiado y siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 85 etapa 85.3. Los datos de CL-EM del Ejemplo 86 al Ejemplo 100 están listados en la tabla a continuación. Las condiciones de CL-EM usadas fueron CL-EM(A).

Ejemplo N°	Nombre	t_R	$[M+H]^+$
86	1-((R)-4-[4-(5-terc-Butil-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona	0,67	515,3
87	1-((R)-4-[4-(5-Cloro-6-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona	0,62	507,2
88	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[4-(6-isopropil-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	0,63	501,3

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre	t _R	[M+H] ⁺
89	1-((R)-4-[4-(5-Cloro-6-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona	0,69	511,2
90	1-((R)-4-[4-(4,5-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona	0,69	495,2
91	1-((R)-4-[4-(5,6-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona	0,61	495,3
92	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[4-(5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona	0,7	527,3
93	1-((R)-4-[4-(5-Cloro-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona	0,86	561,2
94	1-((R)-4-[4-(5-Cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona	0,64	507,2
95	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona	0,75	527,2
96	1-((R)-4-[4-(5-Fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona	0,53	477,2
97	1-((R)-4-[4-(4-Fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona	0,58	477,2
98	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[4-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona	0,48	473,2
99	1-((R)-4-[4-(6-Etil-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona	0,58	487,3
100	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[4-(6-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona	0,69	535,3

Ejemplo 101: 1-[2-(4-{4-[5-(2-Hidroxi-etoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona:

5 101.1. 2-(3,4-Diamino-fenoxi)-etanol:

Una solución desgasificada de formato de amonio (1,4 g) en MeOH/agua (10/1) fue agregada a 2-(4-amino-3-nitrofenoxi)etan-1-ol (234 mg), seguido de Pd/C (10 %). El matraz fue cerrado y la mezcla de reacción se agitó a TA por 20h. La mezcla de reacción fue filtrada y Pd/C fue lavada adicionalmente con MeOH/agua. El filtrado fue liofilizado para producir 225 mg de sólido negro. ¹H-RMN (DMSO): 8,19 (s, 1H); 6,41 (d, 1H, 8,3Hz); 6,17 (d, 1H, 2,7Hz); 5,98 (dd, 1H, 2,8Hz y 8,3Hz); 4,98 (s a, NH₂); 3,77 (t, 2H, 5,2Hz); 3,63 (t, 2H, 5Hz). 101.2. 1-[2-(4-{4-[5-(2-Hidroxi-etoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona:

15 A una solución de intermedio 29.1 (100 mg) en DMF (2 ml) se le añadió intermedio 101.1 (41,9 mg), HATU (104 mg) y DIPEA (0,132 ml). Después de agitar por 24 h, se añadió AcOH (2 ml) y la mezcla de reacción fue calentada a 80 °C por 20h. Se añadió tolueno y la solución fue concentrada bajo presión reducida. El CL-EM preparativo (III seguido de V) produjo 2,4 mg de sólido blanco. CL-EM (A): t_R = 0,57 min; [M+H]⁺: 534,3.

Ejemplo 102: 1-[2-(4-{4-[5-(2-Metoxi-etoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona:

102.1. 4-(2-Metoxi-etoxi)-2-nitro-fenilamina:

20 Se añadió 4-(2-Metoxietoxi)anilina (500 mg) a anhídrido acético (2,38 g) y la mezcla fue enfriada a 10 °C. Se añadió lentamente HNO₃ (65 % en agua, 0,62 ml) para mantener la temperatura de la mezcla de reacción bajo 15 °C. Luego de terminar la adición, se permitió que la mezcla de reacción se entibiara a TA durante 1h, se detuvo con agua helada y agitada por 10 min. La suspensión resultante fue filtrada y secada en alto vacío. El polvo amarillo resultante fue disuelto en dioxano (1,4 ml), tratado con HCl (1,4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C por 3h. Después de enfriar a TA, se añadió agua y se ajustó el pH a 10 con NaOH 1M. Las capas fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con EA. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas (Na₂SO₄) y evaporadas al vacío para producir 303 mg de sólido amarillo. CL-EM (B): t_R = 0,99 min; [M+H]⁺: 213,05.

102.2. 4-(2-Metoxi-etoxi)-benceno-1,2-diamina:

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 101 etapa 101.1, el intermedio 102.1 reemplazando el 2-(4-amino-3-nitrofenoxi)etan-1-ol. CL-EM (B): $t_R = 0,43$ min; $[M+H]^+$: 183,16.

5 102.3. 1-[2-(4-{4-[5-(2-Metoxi-etoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona:

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 101 etapa 101.2, el intermedio 102.2 reemplazando al intermedio 101.1. CL-EM (A): $t_R = 0,64$ min; $[M+H]^+$: 548,3.

Ejemplo 103: 1-(2-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona:

10 Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 51.2 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 68.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): $t_R = 0,8$ min; $[M+H]^+$: 541,2.

Ejemplo 104: 3-(2-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona:

15 Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 51.2 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 71.4 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+$: 543,2.

Ejemplo 105: 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-etanona:

105.1. Éster de etilo del ácido (3,4-Dihidro-2H-quinolin-1-il)-acético:

20 A una solución de 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (200 mg) y NaH (63 mg, 60 % en aceite mineral) en DMF (4 ml) se le añadió cloroacetato de etilo (0,31 ml) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, a 60 °C por 6h y a 120 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue diluida con DCM y lavada con NH₄Cl saturado. La capa orgánica fue secada (Na₂SO₄), filtrada y evaporada al vacío. La CC (Biotage, cartucho SNAP 25 g, Disolvente A: Hept; Disolvente B: EA; gradiente en %B: 8 por 4CV, 8 a 66 por 10CV, 66 por 2CV) produjo 205 mg de aceite amarillo. CL-EM (B): $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+$: 220,11.

105.2. Ácido (3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-acético:

30 Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 77 etapa 77.2, el intermedio 105.1 reemplazando al intermedio 77.1. Sin embargo, el trabajo fue realizado como sigue a continuación: se añadió HCL 2M a la mezcla de reacción hasta pH 1 y la mezcla fue extraída con EA. La fase acuosa fue llevada a pH 4 con NaOH 32 % y fue extraída con EA. Ambas fases orgánicas fueron secadas (Na₂SO₄), evaporadas y analizadas. Los aceites naranjas fueron combinados (81 mg). CL-EM (B): $t_R = 0,71$ min; $[M+H]^+$: 192,43.

105.3. 1-[2-(4-{4-[5-(2-Metoxi-etoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona:

35 Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 105.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. El compuesto fue, sin embargo, purificado con CL-EM preparativo (VI seguido de VII). CL-EM (A): $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+$: 459,3.

Ejemplo 106: 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etanona:

106.1. Éster de etilo del ácido (2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-acético:

40 Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 105 etapa 105.1, la 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina reemplazando 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina, y calentando a 120 °C durante la noche. CL-EM (B): $t_R = 0,81$ min; $[M+H]^+$: 222,40.

106.2. Ácido (2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-acético:

45 Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 77 etapa 77.2, el intermedio 106.1 reemplazando al intermedio 77.1. CL-EM (B): $t_R = 0,63$ min; $[M+H]^+$: 194,43.

106.3. 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-etanona:

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 106.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. El compuesto fue, sin embargo, purificado con CL-EM preparativo (VI). CL-EM (A): $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+$: 461,2.

Ejemplo 107: 1-(2-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona:

107.1. *Éster de etilo del ácido (4-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-acético:*

5 Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 105 etapa 105.1, la 2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona reemplazando a la 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina, y calentando a 120 °C durante la noche. CL-EM (B): t_R = 0,76 min; $[M+H]^+$: 234,24.

107.2. *Ácido (4-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-acético:*

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 77 etapa 77.2, el intermedio 107.1 reemplazando al intermedio 77.1. CL-EM (B): t_R = 0,58 min; $[M+H]^+$: 206,41.

10 107.3. *1-(2-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona:*

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 107.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. El compuesto fue, sin embargo, purificado con CL-EM preparativo (VI). CL-EM (A): t_R = 0,61 min; $[M+H]^+$: 473,3.

Ejemplo 108: 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(7-fluoro-indol-1-il)-etanona:

15 108.1. *Éster de etilo del ácido (7-fluoro-indol-1-il)-acético:*

A una solución de 7-fluoroindol (200 mg) y K_2CO_3 (589 mg) en DMF (4 ml) se le añadió cloroacetato de etilo (0,31 ml) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue diluida con DCM y lavada con NH_4Cl saturado. La capa orgánica fue secada (Na_2SO_4), filtrada y evaporada al vacío. La CC (Biotage, cartucho SNAP 25 g, Disolvente A: Hept; Disolvente B: EA; gradiente en %B: 8 por 4CV, 8 a 66 por 10CV, 66 por 2CV) produjo 297 mg de aceite amarillo. CL-EM (B): t_R = 0,87 min; $[M+H]^+$: 222,37.

108.2. *Ácido (7-fluoro-indol-1-il)-acético:*

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 77 etapa 77.2, el intermedio 108.1 reemplazando al intermedio 77.1. 1H -RMN ($CDCl_3$): 7,39 (d, 1H); 7,03 (m, 2H); 6,90 (dd, 1H); 6,58 (dd, 1H); 5,10 (s, 2H).

25 108.3. *1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(7-fluoro-indol-1-il)-etanona:*

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 108.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. El compuesto fue, sin embargo, purificado con CL-EM preparativo (VI). CL-EM (A): t_R = 0,73 min; $[M+H]^+$: 461,2.

Ejemplo 109: 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-indazol-1-il-etanona:

30 109.1. *Éster de etilo del ácido indazol-1-il-acético:*

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 108 etapa 108.1, el indazol reemplazando al 7-fluoroindol. CL-EM (B): t_R = 0,75 min; $[M+H]^+$: 205,45, 1H -RMN ($CDCl_3$): 8,08 (s, 1H); 7,77 (dd, 1H); 7,43 (m, 1H); 7,36 (dd, 1H); 7,20 (m, 1H); 5,18 (s, 2H); 4,24 (q, 2H); 1,27 (t, 3H).

109.2. *Ácido indazol-1-il-acético:*

35 Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 77 etapa 77.2, el intermedio 109.1 reemplazando al intermedio 77.1. CL-EM (B): t_R = 0,57 min; $[M+H]^+$: 177,43. 109.3. *1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-indazol-1-il-etanona:* Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 109.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. El compuesto fue, sin embargo, purificada con CL-EM preparativo (VI). CL-EM (A): t_R = 0,63 min; $[M+H]^+$: 444,2.

40 **Ejemplo 110: 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-piridin-3-il-etanona:**

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, el ácido 3-piridilo acético reemplazando al ácido 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-2-il)acético. CL-EM (A): t_R = 0,37 min; $[M+H]^+$: 405,2.

Ejemplo 111: 1-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-etanona:

45 Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, el ácido 2-(2-fluoro-4-metoxifenil)acético reemplazando al ácido 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-2-il)acético. CL-EM (A): t_R = 0,67 min; $[M+H]^+$: 452,2.

Ejemplo 112: 1-(2-{4-[4-(4-Hidroxi-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona:

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 101 etapa 101.2, el 2,3-diaminofenol reemplazando al intermedio 101.1. CL-EM (A): $t_R = 0,60$ min; $[M+H]^+$: 490,2.

5 Ejemplo 113: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-oxetan-3-il-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:*113.1. Terc-butil éster del ácido (R)-4-(4-metoxicarbonil-2-oxetan-3-il-tiazol-5-il)-2-metil-piperazin-1-carboxílico:*

A una solución amarilla del intermedio 16.1 (751 mg) en DMSO (20 ml) se le añadió 3-iodooxetano (0,398 ml), H_2SO_4 (0,242 ml) seguido de la adición gota a gota de H_2O_2 (30 % En agua, 0,202 ml) a TA. Después de 2 min, se añadió $Fe(II)SO_4 \cdot 7H_2O$ (185 mg) y la suspensión amarillo oscuro resultante se agitó a TA por 18h. Se agregaron 3 eq de H_2O_2 y 0,3 eq de $Fe(II)SO_4 \cdot 7H_2O$. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a TA por 21h y fue vertida sobre EA/ NaOH 0,2M. Las fases fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con EA dos veces. Las capas orgánicas fueron lavadas con salmuera, combinadas, secadas ($MgSO_4$), filtradas y evaporadas a sequedad. La CC (Biotage, primera CC: cartucho SNAP 50 g, Disolvente A: Hept; Disolvente B: EA; gradiente en %B: 50 por 5CV, 50 a 70 por 3CV, 70 por 5CV. Segunda CC: cartucho SNAP 10 g, Disolvente A: Hept; Disolvente B: EA; gradiente en %B: 50 por 4CV, 50 a 70 por 2CV, 70 por 5CV) produjo 48 mg de resina amarilla. CL-EM (B): $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+$: 398,04.

113.2. Terc-butil éster del ácido (R)-4-(4-carboxi-2-oxetan-3-il-tiazol-5-il)-2-metil-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 73 etapa 73.3, el intermedio 113.1 reemplazando al intermedio 73.2. CL-EM (B): $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+$: 384,32.

113.3. Terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-oxetan-3-il-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.3, el intermedio 113.2 reemplazando al intermedio 16.2. CL-EM (B): $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+$: 456,53.

25 113.4. 2-[5-((R)-3-Metil-piperazin-1-il)-2-oxetan-3-il-tiazol-4-il]-1H-benzoimidazol:

Una solución de intermedio 113.3 (62 mg) en TFA/DCM (1/5, 1,2 ml) se agitó a TA por 1,5 h. La mezcla de reacción fue detenida con NaOH 1M (2,5 ml) a pH 12, diluida con DCM y lavada con agua y salmuera. Las capas acuosas fueron extraídas con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas y evaporadas al vacío para producir 46 mg de resina amarilla, la cual fue usada sin purificación adicional. CL-EM (B): $t_R = 0,46$ min; $[M+H]^+$: 355,98.

113.5. 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-oxetan-3-il-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 113.4 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 14.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): $t_R = 0,52$ min; $[M+H]^+$: 515,3.

Referencia del Ejemplo 114**1-{4-[5-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-4-il]-piperazin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:***114.1. 4-Bromo-tiazol-5-carbaldehído:*

A una solución amarillo pálido de (4-bromotiazol-5-il)metanol (870 mg) en DCM (25 ml) se le añadió DMP (2,16 g) a TA. La suspensión amarilla resultante se agitó a TA bajo argón por 18h. Se añadió EA y $NaHCO_3$ acuoso saturado a la mezcla de reacción y agitada por 5 min. Se añadió agua y la mezcla fue extraída con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas y evaporada al vacío. La CC (Biotage, cartucho SNAP 50 g, Disolvente A: Hept; Disolvente B: EA; gradiente en %B: 10 por 5CV, 10 a 30 por 2CV, 30 por 3CV) produjo 708 mg de sólido amarillo. 1H -RMN ($CDCl_3$): 10,0 (s, 1H); 9,04 (s, 1 H).

45 114.2. Terc-butil éster del ácido 4-(5-formil-tiazol-4-il)-piperazin-1-carboxílico:

Una solución de intermedio 114.1 (50 mg), 1-Boc-piperazina (74 mg) y DIPEA (0,067 ml) en THF (1,5 ml) se agitó a TA por 1h, luego a 50 °C por 2 días. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con DCM. Las capas orgánicas fueron secadas (Na_2SO_4) y evaporadas al vacío. La CC (gel de sílice, eluyente Heptan/EA 7:3) produjo 10 mg de aceite amarillo. CL-EM (B): $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+$: 298,17.

50

114.3. 5-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(piperazin-1-il)tiazol, sal de clorhidrato doble:

Se cargó un vial con intermedio 114.2 (10 mg), 1,2-fenilendiamina (4 mg), DMF (0,5 ml) y metabisulfito de sodio (7,5 mg) a TA. La suspensión café resultante se agitó a 80 °C por 30 min y a 90 °C por 2h 30, se añadió agua y la mezcla fue extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron combinadas con salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y evaporadas al vacío. El residuo resultante fue puesto en HCl 4M en dioxano (1 ml) y agitado por 15 min. Se removió el disolvente al vacío para producir 16 mg de sólido amarillo. CL-EM (B): t_R = 0,43 min; [M+H]⁺: 286,14.

114.4. 1-{4-[5-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-4-il]-piperazin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 114.3 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 14.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): t_R = 0,48 min; [M+H]⁺: 445,1.

Ejemplo 115: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-etanona:

115.1. Terc-butil éster del ácido pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-acético:

A una solución de 1H-pirazolo[3,4-b]piridina (250 mg) y NaH (60 % en aceite mineral, 92 mg) en DMF (5 ml) se le añadió bromoacetato de terc-butilo (0,31 ml) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a TA por 1h. La mezcla de reacción fue diluida con DCM y lavada con NH₄Cl saturado. La capa orgánica fue evaporada al vacío. La CC (Biotage, cartucho SNAP 25 g, Disolvente A: Hept; Disolvente B: EA; gradiente en %B: 12 por 4CV, 12 a 100 por 10CV, 100 por 6CV) produjo 294 mg de sólido amarillo. CL-EM (B): t_R = 0,76 min; [M+H]⁺: 233,93, ¹H-RMN (CDCl₃): 8,57 (dd, 1H, 1,5Hz y 3,5Hz); 8,10 (dd, 1H, 1,5Hz y 8Hz); 8,10 (s, 1H); 7,17 (dd, 1H, 4,5Hz y 8Hz); 5,24 (s, 2H); 1,47 (s, 9H).

115.2. Ácido pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-acético:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 113 etapa 113.4, el intermedio 115.1 reemplazando al intermedio 113.3. CL-EM (B): t_R = 0,45 min; [M+H]⁺: 178,43.

115.3. 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-etanona:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 16.4 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 115.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): t_R = 0,58 min; [M+H]⁺: 459,2.

Ejemplo 116: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il-etanona:

116.1. Terc-butil éster del ácido pirazolo[3,4-b]piridin-2-il-acético:

Este compuesto fue obtenido como un segundo regioisómero en el Ejemplo 115 etapa 115. CL-EM (B): t_R = 0,59 min; [M+H]⁺: 234,16, ¹H-RMN (CDCl₃): 8,73 (s a, 1H); 8,07 (d, 1H, 8,3Hz); 8,06 (s, 1H); 7,08 (dd, 1H, 4,2Hz y 8,2Hz); 5,17 (s, 2H); 1,51 (s, 9H).

116.2. Ácido pirazolo[3,4-b]piridin-2-il-acético:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 113 etapa 113.4, el intermedio 116.1 reemplazando al intermedio 113.3. CL-EM (B): t_R = 0,22 min; [M+H]⁺: 178,13.

116.3. 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il-etanona:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 16.4 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 116.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): t_R = 0,46 min; [M+H]⁺: 459,3.

Ejemplo 117: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-naftalen-2-il-etanona:

A un ácido 2-naftilacético (22,3 mg) se le añadió una solución de intermedio 16.4 (37,8 mg) en DMF/DIPEA (0,54 ml, 5/1) y una solución de HOAT (16,3 mg) en DMF (0,45 ml). Se añadió Si-DCC (0,93 mmol/g, 322,6 mg) y la mezcla de reacción fue calentada a 40 °C durante la noche. Después de enfriarla, fue filtrada a través de un cartucho PL-HCO₃ precondicionado con DCM/MeOH 1/1. El cartucho fue lavado adicionalmente con DCM/MeOH 1/1 y el disolventes se retiró al vacío. El bruto fue purificado con CL-EM preparativo (VIII) para producir 32 mg de sólido blanco. CL-EM (A): t_R = 0,80 min; [M+H]⁺: 468,3.

Ejemplo 118 al Ejemplo 141 se sintetizaron a partir del precursor ácido apropiado y siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 117. Los precursores ácidos estaban disponibles en el mercado para los ejemplos 118 a 136. Para los ejemplos 137 a 141, se sintetizaron de la siguiente manera:

Precursor para el ejemplo 137: ácido imidazo[4,5-c]piridin-3-il-acético:

5 Este compuesto fue preparado en dos etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14, etapa 14.1 y etapa 14.2, el 5-azabenzimidazol reemplazando al 4-azabenzimidazol en la etapa 14.1. CL-EM (C): $t_R = 0,1$ min; $[M+H]^+$: 178,39. 1H -RMN para el intermedio bencilado ($CDCl_3$): 8,78 (s, 1H); 8,50 (d, 1H, 5,5Hz); 8,05 (s, 1H); 7,74 (dd, 1H, 0,8Hz y 5,5Hz); 7,38 (m, 3H); 7,32 (m, 2H); 5,24 (s, 2H); 5,03 (s, 2H).

Precursor para el ejemplo 138: ácido imidazo[4,5-c]piridin-1-il-acético:

10 Este compuesto fue preparado en dos etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14, etapa 14.1 y etapa 14.2, el 5-azabenzimidazol reemplazando al 4-azabenzimidazol en la etapa 14.1. CL-EM (C): $t_R = 0,09$ min; $[M+H]^+$: 178,38. 1H -RMN para el intermedio bencilado ($CDCl_3$): 9,17 (s, 1H); 8,48 (d, 1H, 5,5Hz); 8,00 (s, 1H); 7,39 (m, 3H); 7,32 (m, 2H); 7,27 (d, 1H, 5,8Hz); 5,24 (s, 2H); 4,98 (s, 2H).

Precursor para el Ejemplo 139: ácido (2,3-dihidro-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-acético:

15 Este compuesto fue preparado en dos etapas de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 115 etapa 115.1, el 2,3-dihidro-7-azaindol reemplazando a la 1H-pirazolo[3,4-b]piridina seguida por el Ejemplo 1 etapa 1.4. CL-EM (B): $t_R = 0,45$ min; $[M+H]^+$: 179,15.

Precursor para el Ejemplo 140: ácido (3-Cloro-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)-acético:

Este compuesto fue preparado en dos etapas de acuerdo con los procedimientos descrito en el Ejemplo 115 etapa 115.1, la 3-cloro-5H-pirrol[2,3-b]pirazina reemplazando a la 1H-pirazolo[3,4-b]piridina seguido de el Ejemplo 113 etapa 113.4. CL-EM (B): $t_R = 0,60$ min; $[M+H]^+$: 211,99.

Precursor para el Ejemplo 141: ácido pirrol[2,3-c]piridin-1-il-acético:

20 Este compuesto fue preparado en dos etapas de acuerdo con los procedimientos descrito en el Ejemplo 65 etapa 65.1, el 6-azaindol reemplazando a la 6-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina seguido de la etapa 1.4 del Ejemplo 1. CL-EM (B): $t_R = 0,28$ min; $[M+H]^+$: 177,43.

Los datos de CL-EM del Ejemplo 118 a Ejemplo 141 están listados en la tabla a continuación. Las condiciones de CL-EM usadas fueron CL-EM (A).

Ejemplo N°	Nombre	t_R	$[M+H]^+$
118	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-naftalen-1-il-etanona	0,8	468,3
119	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-quinolin-8-il-etanona	0,58	469,3
120	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-quinolin-7-il-etanona	0,48	469,3
121	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-quinoxalin-6-il-etanona	0,58	470,3
122	6-(2-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona	0,59	489,3
123	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-il)-etanona	0,64	457,2
124	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(1H-indol-3-il)-etanona	0,68	457,3
125	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-etanona	0,75	471,3
126	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etanona	0,66	487,3
127	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-etanona	0,76	491,2
128	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-etanona	0,7	475,3
129	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-etanona	0,56	492,2

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre	t _R	[M+H] ⁺
130	2-Benzo[d]isoxazol-3-il-1-((R)-4-[4-(1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	0,69	459,3
131	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-benzo[d]isoxazol-3-il)-etanona	0,75	473,3
132	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-3-il)-etanona	0,63	458,3
133	2-Benzo[b]tiofen-3-il-1-((R)-4-[4-(1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	0,79	474,3
134	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-etanona	0,86	508,2
135	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(6-metoxi-benzofuran-3-il)-etanona	0,75	488,3
136	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-etanona	0,68	460,3
137	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-c]piridin-3-il-etanona	0,4	459,2
138	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-c]piridin-1-il-etanona	0,4	459,3
139	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(2,3-dihidro-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-etanona	0,46	460,3
140	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-cloro-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)-etanona	0,67	493,2
141	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirrol[2,3-c]piridin-1-il-etanona	0,45	458,2

Ejemplo 142: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(7-cloro-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-etanona:

5 **142.1. 7-Cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina:**

A una solución de 2-cloro-3-nitropiridina (1 g) en THF (30 ml) enfriado a -78 °C se le añadió lentamente bromuro de vinilmagnesio (1M en THF, 20,2 ml). La mezcla de reacción fue entibiada a -30 °C y se agitó a -30 °C por 30 min. Se añadió NH₄Cl saturado y la mezcla fue extraída con EA dos veces. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄) y evaporadas al vacío. La CC (Biotage, cartucho SNAP 50 g, Disolvente A: Hept; Disolvente B: EA; gradiente en %B: 8 por 4CV, 8 a 66 por 10CV, 66 por 2CV) produjo 353 mg de sólido rosa. CL-EM (B): t_R = 0,47 min; [M+H]⁺: 153,22.

15 **142.2. Terc-butil éster del ácido (7-cloro-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-acético:**

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 115 etapa 115.1, el intermedio 142.1 reemplazando a la 1H-pirazolo[3,4-b]piridina. CL-EM (B): t_R = 0,83 min; [M+H]⁺: 267,29.

15 **142.3. Ácido (7-Cloro-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-acético, sal de trifluoroacetato:**

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 113 etapa 113.4, el intermedio 142.2 reemplazando al intermedio 113.3. CL-EM (B): t_R = 0,50 min; [M+H]⁺: 211,01.

20 **142.4. 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(7-cloro-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-etanona:**

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 117, el intermedio 142.3 reemplazando al ácido 2-naftilacético. CL-EM (A): t_R = 0,61 min; [M+H]⁺: 492,2.

Ejemplo 143: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-cloro-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-etanona:

143.1. **Ácido (3-Cloro-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-acético:**

A una suspensión de ácido 2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)acético (100 mg) en MeCN (10 ml) se le añadió NCS (91 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche y a 65 °C por 20h. El disolvente se retiró al vacío, el residuo fue puesto en DCM y el precipitado resultante fue filtrado. El precipitado fue lavado adicionalmente con DCM y secado al vacío. Se obtuvieron 92 mg de sólido gris. CL-EM (B): $t_R = 0,66$ min; $[M+H]^+$: 211,02.

5 **143.2. 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-cloro-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il)-etanona:**

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 16.4 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 143.1 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): $t_R = 0,76$ min; $[M+H]^+$: 492,3.

10 **Ejemplo 144: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-metil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:**

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 39, dimetilzinc (2M en tolueno) reemplazando el dietilzinc (1,5 M en tolueno) y el Ejemplo 80 reemplazando al Ejemplo 38. CL-EM (A): $t_R = 0,52$ min; $[M+H]^+$: 473,3.

15 **Ejemplo 145: 1-((R)-4-[4-(5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona:**

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 83.1 reemplazando al intermedio 1.4 y el ácido 2,3-dihidro-1H-indol-1-il-acético reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (A): $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+$: 493,2.

20 **Ejemplo 146: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-etil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:**

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 39, el Ejemplo 80 reemplazando al Ejemplo 38. CL-EM (G): $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+$: 487,3.

25 **Ejemplo 147: 1-((R)-4-[4-(5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:**

147.1. *Éster de metilo del ácido 5-((R)-3-Metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-tiazol-4-carboxílico:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.4, el intermedio 51.1 reemplazando al intermedio 16.3. CL-EM (B): $t_R = 0,54$ min; $[M+H]^+$: 309,97.

30 **147.2. Metil éster del ácido 5-((R)-4-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-tiazol-4-carboxílico:**

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 147.1 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 14.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (B): $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+$: 468,92.

147.3. *Ácido 5-((R)-4-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-tiazol-4-carboxílico:*

35 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.2, el intermedio 147.2 reemplazando al intermedio 16.1. CL-EM (B): $t_R = 0,64$ min; $[M+H]^+$: 454,98.

147.4. *1-((R)-4-[4-(5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:*

40 A una solución de intermedio 147.3 (70 mg) en DCM (3 ml) se le añadió 4-cloro-1,2-fenilendiamina (22,6 mg) seguido de DIPEA (34 μ L) y HATU (87,9 mg). La mezcla resultante se agitó por 22h. La mezcla de reacción fue diluida con DCM y lavada con NaHCO₃ saturado ac., y agua. Las fases acuosas fueron extraídas con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas al vacío. El aceite naranja resultante (113 mg) fue puesto en ácido acético (3 ml), la mezcla se agitó a 90 °C por 4h y evaporada al vacío. El residuo fue puesto en DMF y purificado con CL-EM preparativo (I) para producir 15 mg de sólido amarillo. CL-EM (G): $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+$: 561,3.

45 **Ejemplo 148: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-(2-fluoro-fenil)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:**

148.1. *Terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-Carboxi-2-(2-fluoro-fenil)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 41 etapa 41.2, el intermedio 80.1 reemplazando al intermedio 41.1 y el ácido 2-fluorobencenoborónico reemplazando al ácido fenilborónico. CL-EM (B): $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+$: 422,01.

5 **148.2. Terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-(2-fluoro-fenil)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 147 etapa 147.4, el intermedio 148.1 reemplazando al intermedio 147.3 y la 1,2-fenilendiamina reemplazando a la 4-cloro-1,2-fenilendiamina. CL-EM (B): $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+$: 490,02.

148.3. 2-[2-(2-Fluoro-fenil)-5-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-tiazol-4-il]-1H-benzoimidazol:

10 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.4, el intermedio 148.2 reemplazando al intermedio 16.3. CL-EM (B): $t_R = 0,59$ min; $[M+H]^+$: 393,99.

148.4. 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-(2-fluoro-fenil)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

15 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 148.3 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 14.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (G): $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+$: 553,3.

Ejemplo 149: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-m-tolil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

20 Este compuesto fue preparado en cuatro etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 148, el ácido m-tolilborónico reemplazando al 2-fluorobencenoborónico en la etapa 148.1. CL-EM (G): $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+$: 549,3.

Ejemplo 150: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-p-tolil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

25 Este compuesto fue preparado en cuatro etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 148, el ácido p-tolilborónico reemplazando el ácido 2-fluorobencenoborónico en la etapa 148.1. CL-EM (G): $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+$: 549,4.

Ejemplo 151: 1-(2-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona:

151.1. Éster de bencilo del ácido (3,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il)-acético:

30 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 68 etapa 68.1, la 3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona reemplazando el oxindol. CL-EM (B): $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+$: 310,42.

151.2. Ácido (3,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il)-acético:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 14 etapa 14.2, el intermedio 151.1 reemplazando al intermedio 14.1 y EtOH reemplazando al MeOH/ácido acético. CL-EM (B): $t_R = 0,65$ min; $[M+H]^+$: 220,38.

35 **151.3. 1-(2-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-3,3-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona:**

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 16.4 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 151.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (G): $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+$: 501,3.

40 **Ejemplo 152: 3-(2-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-4-metil-3H-benzooxazol-2-ona:**

152.1. 4-Metil-3H-benzooxazol-2-ona:

45 A una solución de 2-hidroxi-6-metil-anilina (583 mg) en THF (8 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,14 g). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C por 20h. Después de enfriar, se añadió y la mezcla fue lavada tres veces con NaOH2N. Las fases acuosas fueron combinadas, enfriadas a 0 °C y el pH llevado a 6 con la adición de HCl 2N. La suspensión fue filtrada, el polvo resultante fue lavado con agua fría y secada al vacío para producir 587 mg de sólido beige. CL-EM (B): $t_R = 0,64$ min. 1H -RMN (DMSO-d6): 11,7 (s, NH); 7,09 (m, 1H); 6,97 (m, 2H); 2,29 (s, 3H).

152.2. *Terc-butil éster del ácido (4-metil-2-oxo-benzooxazol-3-il)-acético:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 115 etapa 115.1, el intermedio 152.1 reemplazando a la 1H-pirazolo[3,4-b]piridina. CL-EM (B): $t_R = 0,89$ min.

152.3. *Ácido (4-metil-2-oxo-benzooxazol-3-il)-acético:*

- 5 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 113 etapa 113.4, el intermedio 152.2 reemplazando al intermedio 113.3. CL-EM (B): $t_R = 0,62$ min.

152.4. *3-(2-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-4-metil-3H-benzooxazol-2-ona:*

- 10 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 16.4 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 152.3 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. El trabajo fue, sin embargo, realizado por la adición de PL-HCO₃ a la mezcla de reacción, agitando por 1 h y filtrando. CL-EM (G): $t_R = 0,76$ min; [M+H]⁺: 489,3.

Ejemplo 153: 3-(2-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-4-fluoro-3H-benzooxazol-2-ona:

- 15 Este compuesto fue preparado en cuatro etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, el 2-amino-3-fluorofenol reemplazando a la 2-hidroxi-6-metilanilina en la etapa 152.1. CL-EM (G): $t_R = 0,74$ min; [M+H]⁺: 493,3.

Ejemplo 154: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(2-hidroximetil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-etanona:

154.1. *(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-metanol:*

- 20 A una solución helada de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo (300 mg) en THF (4,5 ml) se le añadió LiAlH₄ (1,7 ml, 1M en THF). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a TA por 2h. Se añadió LiAlH₄ (2,8 ml, 1M en THF) y la agitación se realizó por 20h a TA. Se agregaron DCM y NaOH 1M y fueron separadas. La capa orgánica fue secada (Na₂SO₄) y evaporada al vacío para producir 100 mg de aceite. CL-EM (B): $t_R = 0,34$ min; [M+H]⁺: 149,28.

- 25 154.2. *1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(2-hidroximetil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-etanona:*

Este compuesto fue preparado en tres etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, etapa 152.2 a 152.4, el intermedio 154.1 reemplazando al intermedio 152.1 en la etapa 152.2. CL-EM (G): $t_R = 0,59$ min; [M+H]⁺: 488,3.

- 30 **Ejemplo 155: 3-(2-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona:**

- 35 Este compuesto fue preparado en cuatro etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 152, la 2-amino-3-hidroxipiridina reemplazando a la 2-hidroxi-6-metilanilina en la etapa 152.1. La etapa de alquilación fue realizado como se describió en la etapa 152.2 proporcionando una mezcla de dos regioisómeros que fue llevada a cabo a través de los siguientes dos etapas. Los dos regioisómeros fueron separados después de la etapa final con CL-EM preparativo (III seguido de IX). CL-EM (B): $t_R = 0,63$ min; [M+H]⁺: 475,95, ¹H-RMN (CDCl₃): 10,1 (s, NH); 8,46 (s, 1H); 8,12 (dd, 1H, 1,2Hz y 5,2Hz); 7,79 (s, 1H); 7,49 (d, 1H, 3,3Hz); 7,47 (dd, 1H, 1,2Hz y 7,8Hz); 7,30 (m, 2H); 7,10 (dd, 1H, 5,3Hz y 7,8Hz); 4,89-4,79 (m, 2,5H); 4,52 (m, 0,5H); 4,23-3,96 (m, 2H); 3,78-3,54 (m, 2H); 3,03 (dd, 1H, 4Hz y 11,3Hz); 2,93 (s, 1H); 1,64 (d, 3H).

- 40 **Ejemplo 156: 4-(2-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-4H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona:**

- 45 Este compuesto fue el segundo regioisómero obtenido durante la síntesis del Ejemplo 155. CL-EM (B): $t_R = 0,55$ min; [M+H]⁺: 475,93, ¹H-RMN (CDCl₃): 10,2 (s, NH); 8,45 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,48 (d, 1H, 4,5Hz); 7,32-7,27 (m, 3H); 7,17 (d, 1H, 7,3Hz); 6,76 (t, 1H, 7,3Hz); 5,36 (d, 1H, 14,8Hz); 5,05 (d, 1H, 14,5H); 4,88 (s, 0,5H); 4,52 (d, 0,5H, 13,5Hz); 4,31 (s, 0,5H); 4,10 (t, 0,5H, 11,5Hz); 3,98 (d, 0,5H, 11Hz); 3,92 (d, 0,5H, 10,3Hz); 3,82 (d, 0,5H, 13,5Hz); 3,70 (m, 1H); 3,56 (m, 0,5H); 3,06-2,93 (m, 2H); 1,85 (d, 1,5H, 6,0Hz); 1,61 (d, 1,5H, 6,5Hz). La señal Roesy vista entre el protón a 7,32 ppm y dos protones a 5,36 y 5,05 ppm.

Ejemplo 157: 1-(2-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-1H-indol-2,3-diona:

- 50 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 16.4 reemplazando al intermedio 1.4 y el ácido (2,3-dioxo-2,3-dihidro-indol-1-il)-acético reemplazando al ácido

benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (G): $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+$: 487,3.

Ejemplo 158: 1-((R)-4-[4-(5,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

5 Este compuesto fue preparado en tres etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa 1.3 a 1.5, el diclorhidrato de 4,5-dimetoxi-1,2-fenilendiamina reemplazando a la fenilendiamina y el intermedio 16.2 reemplazando al intermedio 1.2 en la etapa 1.3, y el intermedio 14.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético en la etapa 1.5. CL-EM (G): $t_R = 0,55$ min; $[M+H]^+$: 519,3.

Ejemplo 159: 1-((R)-4-[4-(6-Hidroximetil-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

10 Este compuesto fue preparado en tres etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa 1.3 a 1.5, el alcohol 3,4-diaminobencilo reemplazando a la fenilendiamina y el intermedio 16.2 reemplazando al intermedio 1.2 en la etapa 1.3, y el intermedio 14.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético en el 1.5. CL-EM (G): $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+$: 489,3.

Ejemplo 160: 1-((R)-4-[4-(6-Hidroximetil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

15 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.3, el alcohol 3,4-diaminobencilo reemplazando a la fenilendiamina y el intermedio 147.3 reemplazando al intermedio 1.2. CL-EM (G): $t_R = 0,64$ min; $[M+H]^+$: 557,3.

Ejemplo 161: 1-((R)-4-[4-(5,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

20 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.3, el diclorhidrato de 4,5-dimetoxi-1,2-fenilendiamina reemplazando a la fenilendiamina y el intermedio 147.3 reemplazando al intermedio 1.2. CL-EM (G): $t_R = 0,68$ min; $[M+H]^+$: 587,3.

Ejemplo 162: 1-((R)-4-[4-(6-Ciclopropil-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

25 *162.1. 4-Ciclopropil-2-nitro-fenilamina:*

Se cargó un matraz con 4-bromo-2-nitroanilina (1,95 g), ácido ciclopropilborónico (1 g), Pd(OAc)₂ (101 mg), triciclohexilfosfina (252 mg), K₃PO₄ (6,69 g), tolueno (40 ml) y agua (2 ml). La suspensión amarilla resultante fue sonicada bajo argón por 5 min y calentado a 100 °C por 20h. Después de enfriar, se añadió DCM/agua y la mezcla bifásica resultante fue filtrada. Las fases fueron separadas, la capa orgánica fue secada (MgSO₄), filtrada y evaporada a sequedad. La CC (Biotage, cartucho SNAP 50 g, Disolvente A: Hept; Disolvente B: EA; gradiente en %B: 0 a 40 por 16CV) produjo 1,3 g de sólido naranja. CL-EM (B): $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+$: 179,14.

162.2. 4-Ciclopropil-benceno-1,2-diamina:

35 A una solución de intermedio 162,1 (1,3 g) en MeOH (42 ml) se le añadió polvo de zinc (1,48 g) y NH₄Cl (5,85 g). La mezcla de reacción se agitó a TA por 3 días, filtrada a través de celite y evaporada al vacío para producir 960 mg de sólido negro. CL-EM (B): $t_R = 0,45$ min; $[M+H]^+$: 149,33.

162.3. 1-((R)-4-[4-(6-Ciclopropil-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

40 Este compuesto fue preparado en tres etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa 1.3 a 1.5, el intermedio 162.2 reemplazando a la fenilendiamina y el intermedio 16.2 reemplazando al intermedio 1.2 en la etapa 1.3, y el intermedio 14.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético en la etapa 1.5. CL-EM (B): $t_R = 0,63$ min; $[M+H]^+$: 499,02.

Ejemplo 163: 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[4-[5-(2-metoxi-etoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona:

45 A una solución de intermedio 147,3 (30 mg) en DCM (3 ml) se le añadió HATU (27,6 mg), DIPEA (0,034 ml) y el intermedio 102.2 (12 mg). Después de agitar 6h a TA, HATU (27,6 mg), DIPEA (0,034 ml) y el intermedio 102.2 (12 mg) se agregaron nuevamente. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a TA por 20h. Se añadió PL-HCO₃ (200 mg), se mantuvo la agitación por 1h y la mezcla fue filtrada. Luego de la remoción del disolvente, el bruto fue purificado con CL-EM preparativo (III) para producir 6 mg de sólido beige. Se puso en AcOH (0,3 ml) y calentó a 80 °C por 3 días. Se añadió tolueno y los disolventes fueron removidos al vacío. El residuo fue purificado con CL-EM preparativo (III) para producir 1,7 mg del compuesto final como un sólido blanco. CL-EM (G): $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+$: 601,2.

Ejemplo 164: 1-((R)-4-{4-[5-(2-Hidroxi-etoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il}-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 163, el intermedio 101.1 reemplazando al intermedio 102.2. CL-EM (G): $t_R = 0,65$ min; $[M+H]^+$: 587,3.

5 Ejemplo 165: 1-((R)-4-{4-(5-Acetil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il}-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:*165.1. 1-(4-Amino-3-nitro-fenil)-etanona:*

10 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 102 etapa 102.1, la N-(4-acetilfenil)acetamida reemplazando a la 4-(2-metoxietoxi)anilina y realizando la reacción de nitración a una temperatura menor que -5 °C en vez de 15 °C. CL-EM (B): $t_R = 0,66$ min; $[M+H+MeCN]^+$: 222,19.

165.2. 1-(3,4-Diaminofenil)-etanona:

15 Se cargó un matraz con una solución de intermedio 165.1 (1,46 g) en EtOH/H₂O (270 ml/13 ml) fue purgada con argón tres veces. Se añadió Pd/C (10 %, 216 mg) y el matraz fue purgado con argón tres veces luego con hidrógeno dos veces. La mezcla de reacción se agitó a TA bajo hidrógeno por 20h, filtrado sobre celite y el celite fue lavado con EtOH. El filtrado fue evaporado y secado al vacío para producir 1,1 g de sólido negro. CL-EM (B): $t_R = 0,32$ min; $[M+H]^+$: 151,20.

165.3. 1-((R)-4-{4-(5-Acetil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il}-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

20 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 163, el intermedio 165.2 reemplazando al intermedio 102.2. CL-EM (G): $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+$: 569,3.

Ejemplo 166: 1-((R)-4-{4-[5-(1-Hidroxi-etil)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il}-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

25 A una solución de Ejemplo 165 (40 mg) en MeOH (0,22 ml) se añadió NaBH₄ (8,25 mg). Después de agitar a TA por 60 min, se añadió DCM/H₂O y las fases fueron separadas. La capa orgánica fue evaporada al vacío y el residuo fue purificado con CL-EM preparativo (VI) para producir 8 mg de sólido blanco. CL-EM (B): $t_R = 0,63$ min; $[M+H]^+$: 570,96.

Ejemplo 167: metil éster del ácido 2-{5-[(R)-4-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-trifluorometil-tiazol-4-il}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico:

30 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 163, el 3,4-diaminobenzoato de metilo reemplazando al intermedio 102.2. CL-EM (G): $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+$: 585,0.

Ejemplo 168: 1-((R)-4-{4-[5-(1-Hidroxi-ciclopropil)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il}-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

35 A una solución de Ejemplo 167 (25 mg) en THF (1,15 ml) se agregaron Ti(OiPr)₄ (0,0126 ml). Se añadió bromuro de etilmagnesio (1M en THF, 0,513 ml) gota a gota durante 30 min a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA por 20h y se diluyó con DCM y NaHCO₃ 1M. Las fases fueron separadas. La fase orgánica fue lavada con agua, secada (Na₂SO₄), filtrada y evaporada al vacío. El residuo fue purificado con CL-EM preparativo (III) para producir 1 mg de sólido amarillo pálido. CL-EM (B): $t_R = 0,65$ min; $[M+H]^+$: 583,18.

Ejemplo 169: 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-{4-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il}-2-metil-piperazin-1-il)-etanona:

40 A una solución de intermedio 147.3 (50 mg) en DCM (1 ml) se le añadió HATU (46 mg), DIPEA (0,056 ml) y 2,3-diaminopiridina (18 mg). Después de agitar durante la noche a TA, se agregaron equivalentes adicionales de 2,3-diaminopiridina, DIPEA y HATU y se mantuvo la agitación por el fin de semana. La mezcla de reacción fue diluida con DCM y NaHCO₃ 1M. Las fases fueron separadas y la fase orgánica fue evaporada al vacío. El residuo fue purificado con CL-EM preparativo (VI) para producir 22 mg de polvo rosa pálido. Se puso en POCl₃ (2 ml) y se calentó a 100 °C por 12h. La mezcla de reacción fue enfriada a 0 °C y se añadió NaHCO₃ saturado acuoso seguido de NaOH (32 % en agua) hasta que se alcanzó pH básico. La mezcla fue extraída con DCM y EA, las fases orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄) y evaporadas al vacío. El residuo fue purificado con CL-EM preparativo (VI seguido de V) para producir 7,8 mg de polvo amarillo pálido. CL-EM (G): $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+$: 528,3.

45

Ejemplo 170: 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[4-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 169, la 3,4-diaminopiridina reemplazando a la 2,3-diaminopiridina. CL-EM (G): $t_R = 0,65$ min; $[M+H]^+$: 528,3.

5 **Ejemplo 171: 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[4-(9H-purin-8-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona:**

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 169, la 4,5-diaminopirimidina reemplazando 2,3-diaminopiridina. CL-EM (B): $t_R = 0,55$ min; $[M+H]^+$: 529,12.

10 **Ejemplo 172 a Ejemplo 178** se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 51.2 reemplazando al intermedio 1.4 y el derivado de ácido apropiado reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. Los datos de la CL-EM data del Ejemplo 172 al Ejemplo 178 están listados en la tabla a continuación. Las condiciones de CL-EM usadas fueron CL-EM (G).

Ejemplo N°	Nombre	t_R	$[M+H]^+$
172	2-Benzoimidazol-1-il-1-((R)-4-[4-(1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	0,73	526,3
173	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-etanona	0,75	476,3
174	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanona	0,79	490,3
175	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(4-cloro-pirazol-1-il)-etanona	0,86	510,2
176	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-pirazol-1-il)-etanona	0,78	490,3
177	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-etanona	0,97	553,3
178	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona	0,69	505,3

15 **Ejemplo 179: 1-((R)-2-Metil-4-{4-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il}-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-etanona:**

179.1. Éster de metido del ácido 5-[(R)-3-metil-4-(2-pirazol-1-il-acetil)-piperazin-1-il]-2-trifluorometil-tiazol-4-carboxílico:

20 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 147.1 reemplazando al intermedio 1.4 y el ácido 2-(1H-pirazol-1-il)acético reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (B): $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+$: 417,78.

179.2. Ácido 5-[(R)-3-metil-4-(2-pirazol-1-il-acetil)-piperazin-1-il]-2-trifluorometil-tiazol-4-carboxílico:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.2, el intermedio 179.1 reemplazando al intermedio 16.1. CL-EM (B): $t_R = 0,68$ min; $[M+H]^+$: 403,86.

179.3. 5-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-nitro-fenilamina:

25 Una mezcla de 5-fluoro-2-nitroanilina (1 g), 1-metilpiperazina (0,752 ml) y TEA (1,86 ml) en NMP (1,5 ml) se calentó a 100 °C en un horno microondas por 20h. Después de enfriar, se añadió H₂O (50 ml), la suspensión resultante se agitó por 20 min y filtradas. El sólido amarillo fue lavado con agua y secado bajo alto vacío (1,45 g). CL-EM (B): $t_R = 0,47$ min; $[M+H]^+$: 237,19.

179.4. 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-benceno-1,2-diamina:

30 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 165 etapa 165.2, el intermedio 179.3 reemplazando al intermedio 165.1. CL-EM (B): $t_R = 0,61$ min; $[M+H]^+$: 207,36.

179.5. 1-((R)-2-Metil-4-[4-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-etanona:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 163, el intermedio 179.4 reemplazando al intermedio 102.2 y el intermedio 179.2 reemplazando al intermedio 147.3. CL-EM (G): $t_R = 0,61$ min; $[M+H]^+$: 574,4.

Ejemplo 180: 1-((R)-4-[4-(6-Dimetilamino-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-etanona:

180,1. *N,N*-dimetilbenceno-1,2,4-triamina:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 165 etapa 165.2, la 3-amino-N,N-dimetil-4-nitroanilina reemplazando al intermedio 165.1. CL-EM (E): $t_R = 0,66$ min; $[M+H]^+$: 152,10.

180,2. 1-((R)-4-[4-(6-Dimetilamino-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-etanona:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 163, el intermedio 180,1 reemplazando al intermedio 102.2 y el intermedio 179.2 reemplazando al intermedio 147.3. CL-EM (B): $t_R = 0,66$ min; $[M+H]^+$: 518,94.

Ejemplo 181: 1-((R)-2-Metil-4-[4-(6-piperidin-1-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-etanona:

181.1. *N*-(4-Piperidin-1-ilmetil-fenil)-acetamida:

Una mezcla de 4-acetamidobenzaldehído (200 mg), piperidina (0,121 ml), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (636 mg) y DIPEA (0,617 ml) en DCM (4 ml) se agitó a TA por 4h. Se añadió DCM y NaHCO_3 saturado. Las fases fueron separadas, la capa orgánica fue secada (Na_2SO_4), filtrada y evaporada a sequedad para producir 267 mg de sólido blanco. CL-EM (B): $t_R = 0,45$ min; $[M+H]^+$: 233,24.

181.2. *N*-(2-Nitro-4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-acetamida:

Se cargó un matraz con H_2SO_4 (0,314 ml) se enfrió a 0 °C y se le añadió el intermedio 181.1 (100 mg), seguido de HNO_3 (65 % en agua, 0,052 ml) gota a gota. Al terminar la adición, la mezcla de reacción se agitó por 5 min y vertido sobre hielo. La mezcla resultante fue basificada (NaOH 1M) y se extrajo con DCM seis veces. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4) y evaporada al vacío para producir 228 mg de aceite amarillo. CL-EM (B): $t_R = 0,48$ min; $[M+H]^+$: 278,13.

181.3. 2-Nitro-4-piperidin-1-ilmetil-fenilamina:

Se calentó una mezcla de intermedio 181.2 (50 mg) en MeOH (0,5 ml) y HCl (1M, 0,5 ml) a 100 °C por 30 min. Los disolventes fueron removidos al vacío para producir 42 mg de aceite amarillo. CL-EM (B): $t_R = 0,50$ min; $[M+H]^+$: 236,18.

181.4. 4-Piperidin-1-ilmetil-benceno-1,2-diamina:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 162 etapa 162.2, el intermedio 181.3 reemplazando al intermedio 162.1. CL-EM (B): $t_R = 0,21$ min; $[M+H]^+$: 206,36.

181.5. 1-((R)-2-Metil-4-[4-(6-piperidin-1-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-etanona:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 163, el intermedio 181.4 reemplazando al intermedio 102.2 y el intermedio 179.2 reemplazando al intermedio 147.3. El trabajo posterior al acoplamiento HATU fue, sin embargo, realizado usando NaHCO_3 saturado en vez de PL-HCO_3 . CL-EM (G): $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+$: 573,4.

Ejemplo 182: 1-((R)-4-[4-(6-Dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-etanona:

182.1. 4-Dimetilaminometil-2-nitro-fenilamina:

Este compuesto fue preparado en tres etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 181, etapa 181.1 a 181.3, la dimetilamina (2M en THF) reemplazando a la piperidina. CL-EM (F): $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+$: 196,29.

182.2. 4-Dimetilaminometil-benceno-1,2-diamina:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 165 etapa 165.2, el intermedio 182.1 reemplazando al intermedio 165.1, y usando EtOH en vez de EtOH/H₂O como disolvente. CL-EM (B): t_R = 0,18 min; [M+H]⁺: 166,16.

- 5 **182.3. 1-((R)-4-[4-(6-Dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-etanona:**

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 181 etapa 181.5, el intermedio 182.2 reemplazando al intermedio 181.4. CL-EM (F): t_R = 0,68 min; [M+H]⁺: 533,3.

- 10 **Ejemplo 183: 1-((R)-4-[4-[6-(3-Metoxi-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-etanona:**

183.1. 4-(3-Metoxi-pirrolidin-1-ilmetil)-2-nitro-fenilamina:

Este compuesto fue preparado en tres etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 181, etapa 181.1 a 181.3, el cloruro de 3-metoxipirrolidina reemplazando a la piperidina. CL-EM (F): t_R = 0,73 min; [M+H]⁺: 252,21.

183.2. rac-4-(3-Metoxi-pirrolidin-1-ilmetil)-benceno-1,2-diamina:

- 15 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 165 etapa 165.2, el intermedio 183.1 reemplazando al intermedio 165.1, y usando EtOH en vez de EtOH/H₂O como disolvente. CL-EM (B): t_R = 0,18 min; [M+H]⁺: 222,21.

183.3. 1-((R)-4-[4-[6-(3-Metoxi-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-etanona:

- 20 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 181 etapa 181.5, el intermedio 183.2 reemplazando al intermedio 181.4. CL-EM (G): t_R = 0,71 min; [M+H]⁺: 589,4.

Ejemplo 184: 1-((R)-2-Metil-4-[4-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-etanona:

- 25 A una solución de Ejemplo 173 (30 mg) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (2,78 mg, 60 % en aceite mineral) seguido de MeI (0,008 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y se desactivó al agregar NH₄Cl saturado y DCM. Las fases fueron separadas y la fase orgánica fue evaporada a sequedad. El residuo fue purificado con CL-EM preparativo (III) para producir 15 mg de polvo blanco. CL-EM (G): t_R = 0,78 min; [M+H]⁺: 490,3.

Ejemplo 185: 1-((R)-4-[4-[1-(2-Metoxi-etil)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-etanona:

- 30 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 184, el éter de metilo de 2-bromoetilo reemplazando MeI. CL-EM (G): t_R = 0,84 min; [M+H]⁺: 534,4.

Ejemplo 186: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-etanona:**186.1. Ácido (2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-acético:**

- 35 A una solución de ácido 2-iodofenilacético (500 mg) en DMF (5 ml) se añadió 1H-1,2,3-triazol (0,214 ml), seguido de Cs₂CO₃ (1,21 g) sobre la que se aumentó la temperatura. La mezcla de reacción fue enfriada a TA y se añadió yoduro de cobre (17,6 mg). La mezcla se agitó a TA durante la noche y a 110 °C por 1h30. Después de enfriar, se añadió H₂O/EA y las fases fueron separadas. La fase acuosa fue acidificada a pH=1 con HCl 1M y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄) y evaporadas al vacío. El residuo fue purificado con CC (Biotage, cartucho SNAP 25 g, Disolvente A: Hept; Disolvente B: EA/AcOH 100/1; gradiente en %B: 18 por 4CV, 18 a 100 por 10CV, 100 por 2CV) para producir 235 mg de sólido blanco. CL-EM (B): t_R = 0,60 min; [M+H]⁺: 204,42.

- 40 **186.2. 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-etanona:**

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 16.4 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 186.1 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (G): t_R = 0,73 min; [M+H]⁺: 485,3.

- 45 **Ejemplo 187: 1-(2-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-3,3-difluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona:**

187.1. 3,3-Difluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona:

- 5 A una suspensión de isatina (150 mg) en DCM (7 ml), se le añadió deoxofluor (50 % en THF, 1,27 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA por 2 días y detenida con MeOH (0,5 ml). La mezcla fue lavada con agua, secada (MgSO₄), filtrada y evaporada al vacío. El residuo fue purificado con CC (Biotage, cartucho SNAP 10 g, Disolvente A: Hept; Disolvente B: EA; gradiente en %B: 10 por 5CV, 10 a 30 por 3CV, 30 por 10CV, 30 a 50 por 5CV, 50 por 5CV) para producir 74 mg de sólido amarillo. CL-EM (B): t_R = 0,69 min. ¹H-RMN (CDCl₃): 8,11 (s, NH); 7,64 (d, 1H, 7,5Hz); 7,59 (dt, 1H, 1,2Hz y 7,8Hz); 7,15 (t, 1H, 7,5Hz); 6,94 (d, 1H, 7,8Hz).

187.2. *Terc-butil éster del ácido (3,3-difluoro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il)-acético:*

A una solución helada del intermedio 187.1 (71 mg) en THF (2 ml), se le añadió NaH (60 %, 25 mg). La mezcla se agitó a 0 °C por 15 min y se añadió bromoacetato de terc-butilo.

- 10 La mezcla de reacción se agitó a TA por 1h30, se desactivo con agua y se extrajo con EA tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, salmuera, secadas (MgSO₄), filtradas y evaporadas a sequedad para producir 87 mg de aceite amarillo. CL-EM (B): t_R = 0,92 min. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,60 (dd, 1H, 1,5Hz y 7,5Hz); 7,50 (dt, 1H, 1,2Hz y 8,0Hz); 7,21 (t, 1H, 7,5Hz); 6,80 (d, 1H, 8,0Hz); 4,37 (s, 2H), 1,46 (s, 9H).

187.3. *Ácido (3,3-Difluoro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il)-acético:*

- 15 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.4, el intermedio 187.2 reemplazando al intermedio 16.3. CL-EM (B): t_R = 0,68 min. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,62 (d, 1H, 7,8Hz); 7,52 (t, 1H, 7,5Hz); 7,24 (t, 1H, 7,5Hz); 6,84 (d, 1H, 8,0Hz); 4,53 (s, 2H).

187.4. *1-(2-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-3,3-difluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona:*

- 20 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 16.4 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 187.3 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (G): t_R = 0,80 min; [M+H]⁺: 509,3.

Ejemplo 188: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(4-fenil-[1,2,3]triazol-1-il)-etanona:

- 25 *188.1. Terc-butil éster del ácido (2-((R)-4-[4-(1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-carbámico:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 21 etapa 21.2, el intermedio 16.4 reemplazando al intermedio 21.1 y la Boc-Gly-OH reemplazando al ácido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)acético. CL-EM (B): t_R = 0,66 min; [M+H]⁺: 457,03.

- 30 *188.2. 2-Amino-1-((R)-4-[4-(1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.4, el intermedio 188.1 reemplazando al intermedio 1.3. Sin embargo, después de la remoción de los disolventes, el residuo fue puesto en DCM/MeOH, se agitó con PL-HCO₃ y filtró. CL-EM (B): t_R = 0,42 min; [M+H]⁺: 357,01.

188.3. *1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(4-fenil-[1,2,3]triazol-1-il)-etanona:*

- 35 A una solución helada de NaN₃ (73 mg) en agua (0,2 ml) se le añadió tolueno (0,2 ml) seguido de anhídrido triflico (0,092 ml) gota a gota. La emulsión café resultante se agitó vigorosamente a 0 °C por 2h. Las fases fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con tolueno (0,4 ml). Las capas orgánicas combinadas conteniendo ázida triflica fueron lavadas con NaHCO₃ saturado y usada directamente en la siguiente etapa. Se suspendió el intermedio 188.2 (80 mg), CuSO₄ (x5H₂O, 4,65 mg) y NaHCO₃ (15,7 mg) en agua (0,4 ml) a TA y la solución de azida triflica conteniendo tolueno (0,4 ml) fue lavada seguido de iPrOH (4 ml) hasta que la mezcla de reacción se volvió homogénea. La suspensión verdosa resultante se agitó a TA por 1h30, se añadió fenilacetileno (0,027 ml) y ascorbato de sodio (3,7 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C por 2h. Después de enfriar, se añadió EA, se separaron las fases y la fase orgánica fue lavada con NH₄Cl saturado y salmuera. Las capas acuosas fueron extraídas con EA. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄), filtradas y evaporadas al vacío. El residuo fue purificado con CL-EM preparativo (VI) para producir 6,5 mg de sólido blanco. CL-EM (G): t_R = 0,73 min; [M+H]⁺: 485,3.

Ejemplo 189: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(4-fenil-[1,2,3]triazol-1-il)-etanona:

- 50 Este compuesto fue preparado en tres etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 188, el intermedio 51.2 reemplazando al intermedio 16.4 en la etapa 188.1. CL-EM (G): t_R = 0,90 min; [M+H]⁺: 553,3.

Ejemplo 190 a Ejemplo 218 se sintetizaron a partir del precursor ácido apropiado y siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 51.2 reemplazando al intermedio 1.4. Sin embargo, antes de la

purificación final con CC o CL-EM preparativo, la mezcla de reacción fue ya sea, evaporadas a sequedad, o fue trabajada con NaHCO_3 o PL-HCO_3 . Los precursores ácidos se encontraban disponibles en el mercado para los ejemplos 190 a 199. Para los ejemplos 200 a 218, estos se sintetizaron de la siguiente manera:

Precursor para el Ejemplo 200: Intermedio 186.1.

5 **Precursor para el Ejemplo 201:** ácido (3-[1,2,3]Triazol-2-il-fenil)-acético:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 186 etapa 186.1, el ácido 3-iodofenilacético reemplazando al ácido 2-iodofenilacético. CL-EM (B): $t_R = 0,66$ min; $[\text{M}+\text{H}+\text{MeCN}]^+$: 245,07, $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 8,07-8,02 (m, 2H); 7,83 (s, 2H); 7,48 (t, 1H, 7,8Hz); 7,30 (d, 1H, 7,5Hz); 3,77 (s, 2H).

Precursor para el Ejemplo 202: Intermedio 116.2.

10 **Precursor para el Ejemplo 203:** ácido (2-Pirazol-1-il-fenil)-acético:

Etapa 203.1: Una mezcla de 1-(2-bromofenil)-1H-pirazol (230 mg), cloruro de 2-terc-butoxi-2-oxoetilzinc (0,5M en Et_2O , 2,2 ml), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (28,8 mg) y 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-terc-butilfosfino)ferroceno (37,4 mg) en THF (3 ml) fue desgasificada con argón y se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con EA y lavada con agua y salmuera, secada (Na_2SO_4), filtrada y evaporadas a sequedad. El residuo fue purificado con CC (Biotage, cartucho SNAP 25 g, Disolvente A: Hept; Disolvente B: EA; gradiente en %B: 8 por 4CV, 8 a 66 por 10CV, 66 por 2CV, 66 a 100 por 1CV, 100 por 6CV. Segundo CC: cartucho SNAP 10 g, Disolvente A: DCM; Disolvente B: MeOH; gradiente en %B: 0 por 15CV, 0 a 1 por 1CV, 1 por 5CV, 1 a 5 por 1CV, 5 por 2CV, 5 a 10 por 1CV, 10 por 2CV, 10 a 20 por 1CV, 20 por 2CV) para producir 33 mg de Terc-butil éster del ácido (2-pirazol-1-il-fenil)-acético. CL-EM (B): $t_R = 0,87$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 259,34.

20 Etapa 203.2: El compuesto final fue preparado usando un procedimiento análogo a ese del Ejemplo 113 etapa 113.4, el terc-butil éster del ácido 2-(pirazol-1-il-fenil)-acético reemplazando al intermedio 113.3. CL-EM (B): $t_R = 0,61$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 203,44.

Precursor para el Ejemplo 204: ácido (5-Fenil-pirazol-1-il)-acético:

25 Etapa 204.1: Se disolvió acetofenona (1,18 ml) y acetato de dietilo de N,N-dimetilformamida (1,71 ml) en DMF (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C por 20h. Se removió el disolvente al vacío y el residuo fue cristalizado en Et_2O . Los licores madres fueron enfriados a 0 °C y ocurrió la precipitación. El sólido fue filtrado y combinado con el lote para producir (E)-3-(dimetilamino)-1-fenilprop-2-en-1-ona (1,02 g de sólido amarillo).

30 Etapa 204.2: A una solución de clorhidrato de etil hidrazinoacetato (866 mg) en EtOH (20 ml) se añadió (E)-3-(dimetilamino)-1-fenilprop-2-en-1-ona (981 mg) y K_2CO_3 (774 mg). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C por 20h, se enfrió y el pH fue llevado a 2-3 al agregar HCl 1M. Se añadió EA y las fases fueron separadas. Las capas orgánicas fueron lavadas con salmuera, secada (Na_2SO_4) y evaporada al vacío para producir 720 mg de sólido blanco. CL-EM (B): $t_R = 0,63$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 203,43.

Precursor para el Ejemplo 205: Intermedio 187.3.

Precursor para el Ejemplo 206: ácido imidazo[4,5-c]piridin-1-il-acético.

35 Véase el precursor para el Ejemplo 138.

Precursor para el Ejemplo 207: ácido (3-Bromo-[1,2,4]triazol-1-il)-acético:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.2, el (3-bromo-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetato de etilo reemplazando al intermedio 16.1. CL-EM (B): $t_R = 0,29$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 205,99.

Precursor para el Ejemplo 208: ácido [2-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-acético:

40 Etapa 208.1: 1-(2-Bromofenil)piperazina (200 mg) fue disuelto en formaldehído (36,5 % en agua, 0,603 ml) y la solución se agitó a 3h a TA. Se añadió NaBH_3CN (78,2 mg) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadió NaBH_3CN (78,2 mg) nuevamente y la mezcla se agitó a TA por 6h. Los disolventes fueron removidos al vacío y el residuo fue puesto en EA, lavado con NaHCO_3 saturado, secado (Na_2SO_4) y evaporadas a sequedad. El residuo fue purificado con CC (Biotage, cartucho SNAP 25 g, Disolvente A: Hept; Disolvente B: EA; gradiente en %B: 18 por 4CV, 18 a 100 por 10CV, 100 por 2CV, luego se lava con MeOH por 4CV) para producir 1-(2-bromofenil)-4-metilpiperazina (111 mg, aceite incoloro). CL-EM (B): $t_R = 0,57$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 255,05.

45 Etapa 208.2: El compuesto final fue preparado en dos etapas siguiendo el procedimiento descrito en el precursor para el Ejemplo 203, la 1-(2-bromo-fenil)-4-metil-piperazina reemplazando el 1-(2-bromofenil)-1H-pirazol en etapa 203.1. CL-EM (B): $t_R = 0,72$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 235,20.

50 **Precursor para el Ejemplo 209:** ácido (5-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-acético:

55 Etapa 209.1: A una suspensión de clorhidrato de 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina (700 mg) se le añadió DIPEA (2,5 ml) y Boc_2O (0,945 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 2h, diluida con DCM y lavado con agua. La fase acuosa fue extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO_4), filtradas y evaporadas a sequedad. El residuo fue purificado con la CC (Biotage, cartucho SNAP 25 g, Disolvente A: DCM; Disolvente B: DCM/MeOH 8/2; gradiente en %B: 15 por 3CV, 15 a 25 por 3CV, 25 por 5CV)

para producir Terc-butil éster del ácido 1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxílico (298 mg, sólido blanco). CL-EM (B): $t_R = 0,50$ min; $[M+H]^+$: 223,96.

5 Etapa 209.2: A una solución de Terc-butil éster del ácido 1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxílico (279 mg) en MeCN (10 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (407 mg) seguido de bromoacetato de bencilo (0,2 ml). La suspensión blanca resultante se agitó a TA por 48h, diluida con EA y lavada con agua y salmuera. Las fases acuosas fueron extraídas con EA. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas ($MgSO_4$), filtradas y evaporadas a sequedad. El residuo fue purificado con CC (Biotage, SNAP 25g cartucho, DCM/MeOH 97/3 por 10CV) para producir 371 mg de aceite. El aceite fue purificado con HPLC quiral preparativo (I) para producir los dos regioisómeros, ambos como mezcla de bencilo y éster de etilo que formó durante la evaporación de la fracción después de la purificación con HPLC:

15 Primer compuesto que eluye: Terc-butil éster del ácido 3-benciloxicarbonilmetil-3,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxílico (131 mg, contiene 20 % de éster de etilo, resina café). CL-EM (B): $t_R = 0,71$ min; $[M+H]^+$: 371,96. 1H -RMN ($CDCl_3$): 7,45-7,35 (m, 6H); 5,23 (s, 1,6H, CH_2 of bencilo ester); 4,67-4,57 (m, 2H); 4,41 (s, 2H); 3,71 (s, 2H); 2,72 (s, 2H); 1,50 (s, 9H). La señal de Roesy fue vista entre el CH_2 a 4,67-4,57 ppm y el CH_2 a 4,41 ppm.

20 Segundo compuesto que eluye: Terc-butil éster del ácido 1-benciloxicarbonilmetil-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxílico (200 mg, contiene 65 % de éster de etilo, resina café). CL-EM (B): $t_R = 0,71$ min; $[M+H]^+$: 371,96. 1H -RMN ($CDCl_3$): 7,43-7,32 (m, 6H); 5,22 (s, 0,7H, CH_2 de bencil éster); 4,62 (s, 0,7H); 4,58 (s, 1,3H); 4,48 (s, 2H); 3,74 (m, 2H); 2,54 (m, 2H); 1,49 (s, 9H). La señal de Roesy fue vista entre el CH_2 a 4,62 y 4,58 ppm y el CH_2 a 2,54 ppm.

Etapa 209.3: El grupo protector Boc del Terc-butil éster del ácido 1-benciloxicarbonilmetil-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxílico fue desprendido usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 16 etapa 16.4 para dar bencil éster del ácido (4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-acético. CL-EM (B): $t_R = 0,44$ min; $[M+H]^+$: 272,04.

25 Etapa 209.4: A una solución de bencil éster del ácido (4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-acético (176 mg) en MeOH se le añadió formaldehído (36,5 % en agua, 0,052 ml) seguido de $NaBH_3CN$ (29 mg) y AcOH (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Se añadió DCM y la mezcla fue lavada con $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa fue extraída con DCM, las capas orgánicas combinadas fueron secadas ($MgSO_4$), filtradas y evaporadas a sequedad. El residuo fue purificado con CC (Biotage, cartucho SNAP 10 g, Disolvente A: DCM; Disolvente B: DCM/MeOH 8/2; gradiente en %B: 25 por 3CV, 25 a 50 por 2CV, 50 por 5CV, 50 a 100 por 3CV, 100 por 2CV) para producir bencil éster del ácido (5-metil-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-acético (39 mg, aceite amarillo). CL-EM (B): $t_R = 0,46$ min; $[M+H]^+$: 286,16.

35 Etapa 209.5: El compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 14 etapa 14.2, el bencil éster del ácido (5-metil-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-acético reemplazando al intermedio 14.1 y usando EtOH en vez de MeOH/AcOH. CL-EM (B): $t_R = 0,13$ min; $[M+H]^+$: 196,31.

Precursor para el Ejemplo 210: ácido (5-Metil-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-acético:

40 Este compuesto fue preparado en tres etapas siguiendo el procedimiento descrito en el precursor para el Ejemplo 209 etapa 209.3 a etapa 209.5, el terc-butil éster del ácido 3-benciloxicarbonilmetil-3,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxílico reemplazando al terc-butil éster del ácido 1-benciloxicarbonilmetil-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxílico en la etapa 209.3. CL-EM (B): $t_R = 0,13$ min; $[M+H]^+$: 196,28.

Precursor para el Ejemplo 211: ácido (4-Dimetilaminometil-3-metil-pirazol-1-il)-acético:

45 Etapa 211.1: Una suspensión de ácido (3-metil-1H-pirazol-1-il)acético (200 mg) y H_2SO_4 (0,1 ml) en EtOH (2 ml) se agitó a 80 °C por 4h. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue diluida con DCM y lavada con Na_2CO_3 saturado, agua y salmuera. Las capas acuosas fueron extraídas con DCM, las capas orgánicas combinadas fueron secadas ($MgSO_4$), filtradas y evaporadas al vacío para producir 2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (101 mg, líquido incoloro). CL-EM (B): $t_R = 0,57$ min; $[M+H]^+$: 169,01.

50 Etapa 211.2: A una solución de 2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (94 mg) y DMF (1,5 ml) en MeCN (3 ml), se le añadió yoduro de N,N-dimetilmetilenimino (390 mg). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue diluida con DCM y lavada con $NaHCO_3$ saturado y agua. Las capas acuosas fueron extraídas con DCM, las capas orgánicas combinadas fueron secadas ($MgSO_4$), filtradas y evaporadas al vacío para producir 2-(4-((dimetilamino)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (112 mg, aceite café). CL-EM (B): $t_R = 0,39$ min; $[M+H]^+$: 226,23.

55 Etapa 211.3: El compuesto final ácido (4-dimetilaminometil-3-metil-pirazol-1-il)-acético fue preparado usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 16 etapa 16.2, el 2-(4-((dimetilamino)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo reemplazando al intermedio 16.1. CL-EM (B): $t_R = 0,20$ min; $[M+H]^+$: 198,31, 1H -RMN (CD_3OD): 7,47 (s, 1H); 4,62 (s, 2H); 3,36 (s, 2H); 2,25 (s, 6H); 2,21 (s, 3H). Las señales de Roesy fueron vistas entre el

protón a 7,47 ppm y el CH₂ a 4,62ppm, el CH₂ a 3,36ppm y el grupo metilo a 2,25 ppm.

Precursor para el Ejemplo 212: ácido (5-Metil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético:

Etapa 212.1: A una solución de 3-metil-1H-1,2,4-triazol (1 g) en MeCN (40 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (3,72 g) seguido de bromoacetato de bencilo (1,89 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA por 1h y evaporadas a sequedad. El residuo fue puesto en EA y lavado con agua, NH₄Cl saturado y salmuera. Las capas acuosas fueron extraídas con EA, las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄), filtradas y evaporadas al vacío. El residuo fue purificado con CC (Biotage, Cartucho SNAP 100 g, Disolvente A: DCM; Disolvente B: DCM/MeOH 8/2; gradiente en %B: 15 por 12CV, 15 a 25 por 2CV, 25 por 3CV) para producir 2,23 g de aceite. El aceite fue purificado con HPLC quiral preparativo (II) para producir los dos regioisómeros, ambos como mezclas de éster de bencilo y etilo que se formó durante la evaporación de las fracciones después de la purificación con HPLC. El segundo compuesto que eluye también contiene al análogo del éster de metilo debido a la adición del MeOH a la fracción antes de la evaporación.

Primer compuesto que eluye: bencil éster del ácido (5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético (1,07g, aceite café, contiene 16 % del análogo del éster de etilo). CL-EM (B): t_R = 0,68 min; [M+H]⁺: 232,16. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,83 (s, 1H); 7,40-7,33 (m, 5H); 5,23 (s, 2H); 4,93 (s, 2H); 2,43 (s, 3H). La señal de Roesy fue vista entre el CH₂ a 4,93 ppm y CH₃ a 2,43 ppm.

Segundo compuesto que eluye: bencil éster del ácido (3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético (1,15 g, aceite amarillo, contiene 30 % del éster de etilo y 20 % de los análogos de éster de metilo). CL-EM (B): t_R = 0,67 min; [M+H]⁺: 232,16, ¹H-RMN (CDCl₃): 8,05 (s, 1H); 7,40-7,30 (m, 5H); 5,23 (s, 0,95H, CH₂ de éster de bencilo); 4,93-4,88 (3s, 2H); 4,27 (q, 0,58H, CH₂ de éster de etilo); 3,81 (s, 0,65H, CH₃ de éster de metilo); 2,42 (s, 3H). La señal de Roesy fue vista entre el CH a 8,05 ppm y el CH₂ a 4,93-4,88 ppm.

Etapa 212.2: El compuesto final ácido (5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético fue preparado usando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 14 etapa 14.2, el bencil éster del ácido (5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético reemplazando al intermedio 14.1 y usando EtOH en vez de MeOH/AcOH. CL-EM (B): t_R = 0,19 min; [M+H]⁺: 142,24.

Precursor para el Ejemplo 213: ácido (3-Metil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 14 etapa 14.2, el bencil éster del ácido (3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético (descrito en el precursor para el Ejemplo 212 etapa 212.1) reemplazando al intermedio 14.1 y usando EtOH en vez de MeOH/AcOH. CL-EM (B): t_R = 0,18 min; [M+H]⁺: 142,22.

Precursor para el Ejemplo 214: bencilo 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acetato:

Etapa 214.1: Una mezcla de ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acético (600 mg), alcohol de bencilo (0,402 ml), DMAP (194 mg) y DCC (802 mg) en MeCN (40 ml) se agitó a TA durante la noche. La suspensión fue filtrada y la solución resultante fue evaporada a sequedad. El residuo fue purificado con CC (Hept/EA 7/3) para producir bencilo 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acetato (460 mg, sólido blanco). CL-EM (B): t_R = 0,80 min; [M+H]⁺: 245,18.

Etapa 214.2: Este compuesto se hizo reacciones con yoduro de N,N-dimetilmetilenimino siguiendo el procedimiento descrito en el precursor para el Ejemplo 211 etapa 211.2 para producir 2-(4-((dimetilamino)metil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acetato de bencilo. CL-EM (B): t_R = 0,57 min; [M+H]⁺: 302,12. ¹H-RMN (CD₃OD): 7,35 (m, 5H); 5,20 (s, 2H); 4,94 (s, 2H); 3,28 (s, 2H); 2,21 (s, 6H); 2,20 (d, 6H).

Etapa 214.3: El compuesto final fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 14 etapa 14.2, el 2-(4-((dimetilamino)metil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acetato de bencilo reemplazando al intermedio 14.1 y usando EtOH en vez de MeOH/AcOH. CL-EM (B): t_R = 0,23 min; [M+H]⁺: 212,17.

Precursor para el Ejemplo 215: ácido (5-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)-acético:

Etapa 215.1: 6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (500 mg) fue sometido a alquilación con bromoacetato de bencilo, seguido de desprendimiento del grupo protector Boc y la metilación subsecuente de la amina libre usando un procedimiento análogo a aquel del precursor para el Ejemplo 209 etapa 209.2 a etapa 209.4. Sin embargo, la mezcla de los regioisómeros fue separada al final de las tres etapas (Biotage, DCM/MeOH/TEA) para producir los dos isómeros:

Bencil éster del ácido (5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)-acético (111 mg, aceite incoloro). CL-EM (B): t_R = 0,54 min; [M+H]⁺: 286,16. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,40-7,33 (m, 5H); 7,18 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 4,89 (s, 2H); 3,50 (s, 2H); 2,86 (t, 2H, 6,0Hz); 2,76 (t, 2H, 5,5Hz); 2,49 (s, 3H). La señal de Roesy fue vista entre el CH₂ a 4,89 ppm y el CH a 7,18 ppm. Bencil éster del ácido (5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-acético (45 mg, sólido amarillo pálido). CL-EM (B): t_R = 0,54 min; [M+H]⁺: 286,16. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,40-7,33 (m, 6H); 5,21 (s, 2H); 4,85 (s, 2H); 3,47 (s, 2H); 2,75 (t, 2H, 6,0Hz); 2,67 (t, 2H, 5,5Hz); 2,49 (s, 3H). La señal de Roesy fue vista entre el CH₂ a 4,85 ppm y el CH₂ a 2,67 ppm.

Etapa 215.2: El compuesto final fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 14 etapa 14.2, el bencil éster del ácido (5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)-acético reemplazando al intermedio

14.1 y usando MeOH en vez de MeOH/AcOH. CL-EM (B): $t_R = 0,17$ min; $[M+H]^+$: 196,29.

Precursor para el Ejemplo 216: ácido (5-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-acético:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 14 etapa 14.2, el bencil éster del ácido (5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-acético (descrito en el precursor para el Ejemplo 215)

5 reemplazando al intermedio 14.1 y usando MeOH en vez de MeOH/AcOH. CL-EM (B): $t_R = 0,16$ min; $[M+H]^+$: 196,27.

Precursor para el Ejemplo 217: ácido (1,4,6,7-Tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-acético:

Etapa 217.1: El grupo protector Boc del 6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo fue desprendido usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.4 para dar 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina. CL-EM (B): $t_R = 0,15$ min; $[M+H]^+$: 124,12.

10 Etapa 217.2: A una solución de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (300 mg) en MeCN (10 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (1,49 g) seguido de bromoacetato de bencilo (0,253 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y evaporadas a sequedad. El residuo fue puesto en EA y lavado con agua y salmuera. Las capas acuosas fueron extraídas con EA, las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO_4), filtradas y evaporadas al vacío. El residuo fue purificado con CC (Biotage, cartucho SNAP 10 g, Disolvente A: DCM; Disolvente B: DCM/MeOH 8/2; gradiente en %B: 15 por 7CV, 15 a 25 por 3CV, 25 por 5CV) para producir bencil éster del ácido (1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-acético (218 mg, aceite amarillo pálido). CL-EM (B): $t_R = 0,50$ min; $[M+H]^+$: 272,12. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 7,40-7,33 (m, 5H); 7,30 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 3,52 (s, 2H); 3,50 (s, 1H); 2,98 (t, 2H, 6,0Hz); 2,85 (t, 2H, 5,8Hz).

20 Etapa 217.3: El compuesto final fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 14 etapa 14.2, el bencil éster del ácido (1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-acético reemplazando al intermedio 14.1 y usando EtOH en vez de MeOH/AcOH. CL-EM (B): $t_R = 0,15$ min; $[M+H]^+$: 182,30.

Precursor para el Ejemplo 218: ácido (3-Dimetilaminometil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético:

Etapa 218.1: A una suspensión de clorhidrato de acetimidato de etilo (492 mg) en MeCN (10 ml) se le añadió Amberlyst A21 (1,12 g). La suspensión se agitó a TA por 15 min, filtrada y se añadió terc-butil(2-hidrazino-2-oxoetil)metilcarbamat (0,761 ml) al filtrado. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C por 92h y a 100 °C por 8h y fue evaporada a sequedad. El residuo fue purificado con CC (gel de sílice, EA/MeOH 1/0 a 9/1) para producir Terc-butil éster del ácido metil-(5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-carbámico (520 mg, aceite amarillo). CL-EM (B): $t_R = 0,54$ min; $[M+H]^+$: 227,08.

30 Etapa 218.2: A una solución de Terc-butil éster del ácido metil-(5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-carbámico (470 mg) en MeCN (20 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (677 mg) seguido de bromoacetato de bencilo (0,343 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y evaporadas a sequedad. El residuo fue puesto en DCM y lavado con agua. Las capas acuosas fueron extraídas con DCM, las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4), filtradas y evaporada al vacío. El residuo fue purificado con CC (gel de sílice, Hept/EA 1/1 luego DCM/MeOH 9/1) para producir 2-(3-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetato de bencilo (290 mg, aceite amarillo). CL-EM (B): $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+$: 375,14. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): 7,39-7,35 (m, 5H); 5,24 (s, 2H); 5,09 (s, 2H); 4,43 (m, 2H); 2,89 (m, 3H); 2,41 (s, 3H); 1,44 (d, 9H). La señal de Roesy fue vista entre el CH_2 a 5,09 ppm y CH_3 a 2,41 ppm.

40 Etapa 218.3: El grupo protector Boc de 2-(3-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetato de bencilo fue desprendido usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.4 para dar bencil éster del ácido (5-metil-3-metilaminometil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético. CL-EM (B): $t_R = 0,53$ min; $[M+H]^+$: 275,08.

45 Etapa 218.4: Una solución de bencil éster del ácido 5-metil-3-metilaminometil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético (250 mg) y formaldehído (36,5 % en agua, 27,4 mg) en DCM (8 ml) se agitó a TA durante la noche. Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (272 mg) y la mezcla de reacción se agitó a TA por 1h, diluida con DCM y lavada con agua. La fase acuosa fue extraída con DCM y evaporada al vacío para producir bencil éster del ácido (3-dimetilaminometil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético (150 mg, aceite incoloro). CL-EM (B): $t_R = 0,54$ min; $[M+H]^+$: 289,11.

Etapa 218.5: El compuesto final fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 14 etapa 14.2, el bencil éster del ácido (3-dimetilaminometil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético reemplazando al intermedio 14.1 y usando EtOH en vez de MeOH/AcOH. CL-EM (B): $t_R = 0,15$ min; $[M+H]^+$: 199,16.

50 Los datos del CL-EM del Ejemplo 190 al Ejemplo 218 están listados en la tabla a continuación. Las condiciones de CL-EM usadas fueron CL-EM (G).

Ejemplo N°	Nombre	t_R	$[M+H]^+$
190	1-((R)-4-[4-(1H-Benzimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-quinolin-8-il-etanona	0,81	537,3
191	1-((R)-4-[4-(1H-Benzimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(4-metil-pirazol-1-il)-etanona	0,80	490,3
192	1-((R)-4-[4-(1H-Benzimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanona	0,79	504,3

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre	tR	[M+H] ⁺
193	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etanona	0,94	544,3
194	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona	0,68	477,3
195	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etanona	0,72	492,3
196	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etanona	0,90	554,3
197	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-[1,2,3]triazol-2-il)-etanona	0,75	477,3
198	Éster de metilo del ácido 1-(2-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazol-3-carboxílico	0,79	534,3
199	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(6-metil-piridin-3-il)-etanona	0,65	501,3
200	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-etanona	0,92	553,3
201	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-etanona	0,94	553,3
202	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-etanona	0,68	527,3
203	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(2-pirazol-1-il-fenil)-etanona	0,91	552,3
204	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-fenil-pirazol-1-il)-etanona	0,94	552,3
205	1-(2-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-3,3-difluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona	0,97	577,3
206	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-etanona	0,63	527,3
207	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-bromo-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona	0,80	555,2
208	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona	0,75	584,4
209	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-etanona	0,59	545,3
210	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-etanona	0,58	545,2
211	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(4-dimetilaminometil-3-metil-pirazol-1-il)-etanona	0,64	547,4
212	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona	0,68	491,3
213	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona	0,69	491,3
214	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(4-dimetilaminometil-3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanona	0,65	561,3
215	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)-etanona	0,63	545,2

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre	tR	[M+H] ⁺
216	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-etanona	0,62	545,3
217	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona	0,63	531,4
218	1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-dimetilaminometil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona	0,64	548,4

Ejemplo 219: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-etanona:

219.1. *Ácido 2-(2,6-dimetil-piridin-4-il)acético:*

- 5 A una solución de diisopropilamida de litio (2M en THF/Hept/etilbenceno, 5 ml) se añadió una solución de 2,4,6-colidina (1,26 ml) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA por 4h y se añadió gota a gota a una solución de dietilcarbonato (1,38 ml) en THF (5 ml) durante 15 min. La mezcla resultante se agitó a TA por 20h. Se añadió una solución de LiOH (1M en agua, 28 ml), la mezcla se agitó a TA por 2h y se filtró. El filtrado fue evaporado al vacío. El residuo fue purificado con CL-EM preparativo (X) para producir 30 mg de aceite amarillo como mezcla de dos regioisómeros. CL-EM (E): t_R = 0,17 min; [M+H]⁺: 165,97.

219.2. *1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-etanona:*

- 15 A una mezcla de intermedio 219.1 (30 mg) y el intermedio 51.2 (80 mg) en DMF (3,1 ml) se le añadió HATU (76 mg) y DIPEA (0,128 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA por 20h y se añadió PL-HCO₃ (1,87 mmol/g, 200 mg). Después de agitar por 1h, la mezcla fue filtrada, la resina fue lavada con DCM y el filtrado fue evaporado al vacío. El residuo fue purificado con CL-EM preparativo (III) para producir 5 mg de aceite amarillo pálido. CL-EM (G): t_R = 0,68 min; [M+H]⁺: 515,3. ¹H-RMN (CDCl₃): 10,1 (s, NH); 7,75 (d, 1H, 7,0Hz); 7,51 (d, 1H, 6,8Hz); 7,30 (m, 2H); 6,91 (s, 2H); 5,04 (s, 0,5H); 4,68 (d, 0,5H); 4,24-3,69 (m, 5,5H); 3,49 (m, 0,5H); 3,06 (d, 0,5H); 2,93-2,82 (m, 1H); 2,69 (m, 0,5H); 2,54 (s, 6H); 1,66 (d, 1,5H); 1,56 (d, 1,5H).

20 **Ejemplo 220: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-etanona:**

- 25 Este compuesto fue obtenido como segundo regioisómero después de la purificación con CL-EM preparativo descrito en el Ejemplo 219 etapa 219.2 (4 mg, aceite amarillo pálido). CL-EM (G): t_R = 0,67 min; [M+H]⁺: 515,3, ¹H-RMN (CDCl₃): 10,0 (s, NH); 7,75 (m, 1H); 7,49 (m, 1H); 7,30 (m, 2H); 7,03 (m, 1H); 6,89 (s, 1H); 5,01 (s, 0,5H); 4,66 (m, 1H); 4,15 (m, 0,5H); 4,04-3,75 (m, 4,5H); 3,46 (m, 0,5H); 2,98 (m, 0,5H); 2,89-2,79 (m, 1H); 2,72 (m, 0,5H); 2,49 (d, 3H); 2,31 (s, 3H); 1,57 (m, 3H).

Ejemplo 221: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(4-piperidin-4-il-pirazol-1-il)-etanona:

221.1. *Terc-butil éster del ácido 4-(1-carboximetil-1H-pirazol-4-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico:*

- 30 Una mezcla de ácido 2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)acético (867 mg), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,2 g) y Pd(PPh₃)₄ (232 mg) en dioxano (15 ml) y K₂CO₃ saturado (7,5 ml) fue calentado a 100 °C durante la noche. Después de enfriar, se añadió EA y la mezcla fue lavada con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas fueron acidificadas a pH=2 con NaHSO₄ y extraídas con EA. Las capas orgánicas de la segunda extracción fueron secadas (MgSO₄), filtradas y evaporadas al vacío para producir 1,05g de resina café que fue usada sin purificación. CL-EM (B): t_R = 0,72 min; [M+H]⁺: 308,26.

221.2. *Ácido 2-(4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)acético:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 14 etapa 14.2, el intermedio 221.1 reemplazando al intermedio 14.1 y usando EtOH en vez de MeOH/AcOH. CL-EM (B): t_R = 0,72 min; [M+H]⁺: 310,10.

40 221.3. *Terc-butil éster del ácido 4-[1-(2-((R)-4-[4-(1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazol-4-il]-piperidin-1-carboxílico:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 51.2 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 221.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (B):

$t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+$: 658,99.

221.4. 1-((R)-4-[4-(1H-Benzimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(4-piperidin-4-il-pirazol-1-il)-etanona:

5 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 113 etapa 113.4, el intermedio 221.3 reemplazando al intermedio 113.3. CL-EM (G): $t_R = 0,64$ min; $[M+H]^+$: 559,4.

Ejemplo 222: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-pirazol-1-il]-etanona:

10 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Precursor para el Ejemplo 209 etapa 209.4, el Ejemplo 221 reemplazando al bencil éster del ácido (4,5,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-acético. CL-EM (G): $t_R = 0,64$ min; $[M+H]^+$: 573,5.

Ejemplo 223: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzimidazol-2-il)-2-dimetilaminometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

223.1. Terc-butil éster del ácido (R)-4-(2-dimetilaminometil-4-metoxicarbonil-tiazol-5-il)-2-metil-piperazin-1-carboxílico:

15 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Precursor para el Ejemplo 211 etapa 211.2, el intermedio 16.1 reemplazando al éster de etilo del ácido (3-metil-pirazol-1-il)-acético. La purificación con CC (Biotage, cartucho SNAP 25 g, Disolvente A: DCM; Disolvente B: DCM/MeOH 8/2; gradiente en %B: 0 por 2CV, 0 a 10 por 5CV, 10 por 3CV, 10 a 20 por 5CV, 20 por 3CV, 20 a 30 por 5CV, 30 por 3CV) fue, sin embargo, realizada. CL-EM (C): $t_R = 0,58$ min; $[M+H]^+$: 399,41.

20 223.2. Terc-butil éster del ácido (R)-4-(4-carboxi-2-dimetilaminometil-tiazol-5-il)-2-metil-piperazin-1-carboxílico:

A una solución de intermedio 223.1 (200 mg) en MeOH/EtOH (0,7 ml/1 ml) se le añadió una solución de LiOH (monohidrato, 23,2 mg) en agua (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA por 19h y evaporada al vacío para producir 220 mg de sólido beige que fue usado sin purificación adicional. CL-EM (B): $t_R = 0,59$ min; $[M+H]^+$: 385,05.

25 223.3. Terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(1H-Benzimidazol-2-il)-2-dimetilaminometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.3, el intermedio 223.2 reemplazando al intermedio 16.2. CL-EM (C): $t_R = 0,54$ min; $[M+H]^+$: 457,57.

223.4. [4-(1H-Benzimidazol-2-il)-5-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-tiazol-2-ilmetil]-dimetil-amina:

30 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.4, el intermedio 223.3 reemplazando al intermedio 16.3. CL-EM (C): $t_R = 0,27$ min; $[M+H]^+$: 357,40.

223.5. 1-((R)-4-[4-(1H-Benzimidazol-2-il)-2-dimetilaminometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

35 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 223.4 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 14.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (G): $t_R = 0,47$ min; $[M+H]^+$: 516,3.

Ejemplo 224: ácido 3-{4-(1H-Benzimidazol-2-il)-5-[(R)-3-metil-4-(2-pirrolol[2,3-b]piridin-1-il-acetil)-piperazin-1-il]-tiazol-2-il}-propionico:

224.1. Terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(2-amino-fenilcarbamoil)-2-bromo-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-carboxílico:

40 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 80.1 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético y la o-fenilendiamina reemplazando al intermedio 1.4. CL-EM (B): $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+$: 496,43.

224.2. Terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(2-Amino-fenilcarbamoil)-2-((E)-2-carboxi-vivnil)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-carboxílico:

45 Una mezcla de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)acrilato de (E)-etilo (1,81 g), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (551 mg), el intermedio 224.1 (3,9 g) en DMF (70 ml) y Na₂CO₃ 1M (39,3 ml) se agitó a 100 °C bajo argón por 24h. Se permitió que la mezcla de reacción fuera enfriada, diluida con EA y lavada con ácido cítrico (10 %), agua y salmuera. Las capas acuosas fueron extraídas con EA. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y evaporadas a sequedad para producir 6,33 g de aceite café. La CC (Biotage, Cartucho SNAP 100 g, Disolvente A: DCM; Disolvente B: DCM/MeOH 8/2; gradiente en %B: 5 por 4CV, 5 a 15 por 4CV, 15 por 5CV; la segunda CC: cartucho SNAP 50 g, Disolvente A: DCM; Disolvente B: DCM/MeOH 8/2; gradiente en %B: 5 por 5CV, 5 a 15 por

50

10CV, 15 por 5CV) produjo 702 mg de resina café. CL-EM (B): $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+$: 488,54.

224.3. *Terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(2-Amino-fenilcarbamoil)-2-(2-carboxi-etil)-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-carboxílico:*

5 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 14 etapa 14.2, el intermedio 224.2 reemplazando al intermedio 14.1 y usando EtOH en vez de MeOH/AcOH. CL-EM (B): $t_R = 0,76$ min; $[M+H]^+$: 490,56.

224.4. *Ácido 3-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-5-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-tiazol-2-il]-propionico:*

Una solución de intermedio 224.3 (182 mg) en AcOH (2 ml) fue calentada a 90 °C por 17h y evaporadas a sequedad. El residuo fue puesto en HCl (4M en dioxano, 2 ml) y agua (1 ml) y agitado a TA por 1,5 h. La mezcla fue evaporada al vacío para producir 157 mg de espuma café. CL-EM (B): $t_R = 0,46$ min; $[M+H]^+$: 372,30.

10 224.5. *Ácido 3-{4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-5-[(R)-3-metil-4-(2-pirrol[2,3-b]piridin-1-il-acetil)-piperazin-1-il]-tiazol-2-il}-propionico:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 219 etapa 219.2, el intermedio 224.4 reemplazando al intermedio 51.2 y el ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridina-1-il)acético reemplazando al intermedio 219.1. Sin embargo, no se realizó ningún trabajo con PL-HCO₃. CL-EM (G): $t_R = 0,65$ min; $[M+H]^+$: 530,4.

15 **Ejemplo 225: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-hidroxi-metil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:**

225.1. *Terc-butil éster del ácido (R)-4-(2-hidroxi-metil-4-metoxicarbonil-tiazol-5-il)-2-metil-piperazin-1-carboxílico:*

20 Una solución de intermedio 16.2 (150 mg) en THF (2 ml) bajo argón fue enfriada a -78 °C y se añadió diisopropilamina de litio (2M en THF/Hept/etilbenceno, 0,23 ml), seguido de DMF (0,068 ml) 3 min después. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C por 1h y se añadió en porciones NaBH₄ (33,2 mg). La agitación se continuó a -78 °C por 1,5 h. Se añadió ácido cítrico (10 %), se permitió que la mezcla se entibiara a TA y se extrajo con EA. Las capas orgánicas fueron lavadas con ácido cítrico y salmuera, secadas (MgSO₄), filtradas y evaporadas al vacío. La CC (Biotage, cartucho SNAP 10 g, Disolvente A: DCM; Disolvente B: MeOH; gradiente en %B: 1 por 5CV, 1 a 3 por 3CV, 3 por 5CV) para producir 120 mg de sólido amarillo (contiene 65 % de material de partida) usado sin purificación adicional. CL-EM (B): $t_R = 0,76$ min; $[M+H]^+$: 372,31.

225.2. *Terc-butil éster del ácido (R)-4-(4-carboxi-2-hidroxi-metil-tiazol-5-il)-2-metil-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.2, el intermedio 225.1 reemplazando al intermedio 1.1 y usando MeOH en vez de EtOH y NaOH 1M en vez de NaOH 2M. No se realizó purificación y la pureza del compuesto es, por lo tanto, 35 %. CL-EM (B): $t_R = 0,68$ min; $[M+H]^+$: 358,34.

30 225.3. *Terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-hidroxi-metil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.3, el intermedio 225.2 reemplazando al intermedio 16.2. CL-EM (B): $t_R = 0,69$ min; $[M+H]^+$: 430,49.

225.4. *4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-5-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-tiazol-2-il)-metanol:*

35 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.4, el intermedio 225.3 reemplazando al intermedio 16.3. CL-EM (B): $t_R = 0,41$ min; $[M+H]^+$: 330,45.

225.5. *1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-hidroxi-metil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:*

40 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 225.4 reemplazando al intermedio 1.4 y el intermedio 14.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (G): $t_R = 0,51$ min; $[M+H]^+$: 489,3.

Ejemplo 226: 1-([4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

45 Este compuesto fue preparado en cinco etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 51, el intermedio 38.1 reemplazando al intermedio 50.1 en la etapa 51.1. CL-EM (G): $t_R = 0,66$ min; $[M+H]^+$: 513,2.

Ejemplo 227: 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-dimetilaminometil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona:

227.1. *Ácido 2-trifluorometil-tiazol-4-carboxílico:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.2, el 2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxilato de etilo reemplazando al intermedio 16.1. Durante el trabajo, el pH de la fase acuosa fue llevado a pH=2 antes de la extracción. CL-EM (B): $t_R = 0,66$ min. 1H -RMN (CD_3OD): 8,71 (s, 1H).

227.2. *Ácido 5-bromo-2-trifluorometil-tiazol-4-carboxílico:*

- 5 A una solución de intermedio 227.1 (3,2 g) en THF anhidro (60 ml) bajo argón enfriada a -78 °C, se le añadió butil litio (1,6 M en hexano, 21,3 ml) gota a gota durante 15 min de modo que la temperatura interna no aumentara sobre -60 °C. Una solución de bromo (0,92 ml) en ciclohexano (8 ml) fue luego agregada gota a gota para mantener la temperatura interna a menos de -60 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C por 2h y detenida cuidadosamente por la adición de agua (50 ml). Se añadió ácido cítrico (10 %) hasta pH=2 y la mezcla fue extraída con EA. Las capas orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas ($MgSO_4$), filtradas y evaporadas al vacío para producir 4,15 g de sólido café, usado sin purificación adicional. CL-EM (B): $t_R = 0,67$ min. F-RMN (CD_3OD): -63,57ppm (s).

227.3. *(2-amino-fenil)-amida del ácido 5-Bromo-2-trifluorometil-tiazol-4-carboxílico:*

- 15 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 227.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético y la o-fenilendiamina reemplazando al intermedio 1.4. CL-EM (B): $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+$: 365,82.

227.4. *Éster de 1-terc-butilo del éster de 4-bencilo del ácido (S)-2-hidroximetil-piperazin-1,4-dicarboxílico:*

- 20 A una solución de (S)-1-Boc-2-hidroximetil-piperazina (500 mg) en DCM (15 ml) se le añadió $NaHCO_3$ (369 mg), agua (3 ml) y cloroforniato de bencilo (0,464 ml) a TA. La emulsión resultante se agitó vigorosamente a TA durante la noche. La mezcla fue diluida con agua y extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas ($MgSO_4$), filtradas y evaporadas al vacío. El residuo fue purificado con CC (Biotage, cartucho SNAP 25 g, Disolvente A: Hept; Disolvente B: EA; gradiente en %B: 50 por 6CV, 50 a 70 por 3CV, 70 por 2CV) para producir 714 mg de aceite incoloro. CL-EM (B): $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+$: 350,94.

227.5. *Éster de 1-terc-butilo del éster de 4-bencilo del ácido (S)-2-formil-piperazin-1,4-dicarboxílico:*

- 25 A una solución de intermedio 227.4 (697 mg) y DIPEA (1,02 ml) en DCM (35 ml) bajo argón se le añadió gota a gota una solución de complejo piridina-trióxido de azufre (711 mg) en DMSO (2,82 ml). La mezcla resultante se agitó a TA por 67 h, diluida con DCM y lavada con agua. Las capas acuosas fueron extraídas con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas ($MgSO_4$), filtradas y evaporadas al vacío para producir 772 mg de aceite amarillo, usado sin purificación adicional. CL-EM (B): $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+$: 349,13.

227.6. *Éster de 1-terc-butilo del éster de 4-bencilo del ácido (R)-2-dimetilaminometil-piperazin-1,4-dicarboxílico:*

- 30 Una solución de intermedio 227.5 (761 mg), dimetilamina (2M en THF, 2,19 ml) y AcOH (0,125 ml) en DCM (16 ml) se agitó durante la noche a TA. Se añadió $NaBH(OAc)_3$ (653 mg), la mezcla resultante se agitó a TA por 20h, diluida con DCM y lavada con agua. Las capas acuosas fueron extraídas con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas ($MgSO_4$), filtradas y evaporadas al vacío. El residuo fue purificado con CC (Biotage, cartucho SNAP 25 g, Disolvente A: DCM; Disolvente B: DCM/MeOH 8/2 + 0,1 % TEA; gradiente en %B: 5 por 7CV, 5 a 25 por 2CV, 25 por 3CV) para producir 607 mg de aceite amarillo. CL-EM (B): $t_R = 0,68$ min; $[M+H]^+$: 378,56.

227.7. *Terc-butil éster del ácido (S)-2-dimetilaminometil-piperazin-1-carboxílico:*

- 40 A un matraz conteniendo intermedio 227.6 (592 mg) bajo argón se le añadió Pd/C (10 %, 332 mg) seguido de DIPEA (0,268 ml) y EtOH (7 ml). El matraz fue purgado con argón tres veces, luego purgado con hidrógeno dos veces. La mezcla de reacción se agitó a TA bajo hidrógeno por 5h, filtrada sobre celite y el celite fue lavado con MeOH. El filtrado fue evaporado y secado al vacío para producir 333 mg de aceite incoloro que fue usado sin purificación. CL-EM (B): $t_R = 0,27$ min; $[M+H]^+$: 244,22.

227.8. *Terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(2-amino-fenilcarbamoil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-dimetilaminometil-piperazin-1-carboxílico:*

- 45 Una solución de intermedio 227.3 (489 mg), el intermedio 227.7 (325 mg) y DIPEA (0,343 ml) en MeCN (10 ml) fue calentada a 80 °C por 5days. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue diluida con EA y lavada con agua y salmuera. Las fases acuosas fueron extraídas con EA. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas y evaporadas al vacío. El bruto fue purificado con CC (Biotage, cartucho SNAP 25 g, Disolvente A: DCM; Disolvente B: DCM/MeOH 8/2; gradiente en %B: 5 por 3CV, 5 a 15 por 1CV, 15 por 5CV, 15 a 25 por 2CV, 25 por 5CV, 25 a 50 por 3CV, 50 por 2CV) para producir 382 mg de espuma amarillo oscuro. CL-EM (B): $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+$: 528,84.

227.9. *Terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-dimetilaminometil-piperazin-1-carboxílico:*

Una solución de intermedio 227.8 (362 mg) en AcOH (4 ml) se agitó a 90 °C por 2,5h. La mezcla fue evaporada a sequedad y el residuo fue purificado con CC (Biotage, cartucho SNAP 10 g, Disolvente A: DCM; Disolvente B: DCM/MeOH 8/2; gradiente en %B: 25 por 8CV, 25 a 50 por 3CV, 50 por 3CV) para producir 270 mg de sólido amarillo. CL-EM (B): $t_R = 0,74$ min; $[M+H]^+$: 510,96.

227.10. *{{(R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-2-ilmetil}-dimetil-amina:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.4, el intermedio 227.9 reemplazando al intermedio 16.3. CL-EM (B): $t_R = 0,52$ min; $[M+H]^+$: 411,01.

227.11. *1-{{(R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-dimetilaminometil-piperazin-1-il}-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 227.10 reemplazando al intermedio 1.4 y el ácido (3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (G): $t_R = 0,64$ min; $[M+H]^+$: 548,4.

Ejemplo 228: 1-{{(R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-dimetilaminometil-piperazin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 227 etapa 227.10, el intermedio 14.2 reemplazando al ácido (3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético. CL-EM (G): $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+$: 570,3.

Ejemplo 229: 1-{{(R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-dimetilaminometil-piperazin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

229.1. *Terc-butil éster del ácido (S)-2-hidroximetil-4-(4-metoxicarbonil-tiazol-5-il)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.1, la (S)-1-Boc-2-hidroximetil-piperazina reemplazando a la 1-Boc-piperazina. CL-EM (B): $t_R = 0,71$ min; $[M+H]^+$: 358,16.

229.2. *Terc-butil éster del ácido (S)-2-formil-4-(4-metoxicarbonil-tiazol-5-il)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 227 etapa 227.5, el intermedio 229.1 reemplazando al intermedio 227.4. CL-EM (B): $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+$: 356,09.

229.3. *Terc-butil éster del ácido (R)-2-dimetilaminometil-4-(4-metoxicarbonil-tiazol-5-il)-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 227 etapa 227.6, el intermedio 229.2 reemplazando al intermedio 227.5. CL-EM (B): $t_R = 0,59$ min; $[M+H]^+$: 385,04.

229.4. *{{(R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-2-ilmetil}-dimetil-amina:*

Este compuesto fue preparado en tres etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16 etapas 16.2 a 16.4, el intermedio 229.3 reemplazando al intermedio 16.1 y usando MeOH en vez de EtOH en la etapa 16.2. CL-EM (B): $t_R = 0,68$ min; $[M+H]^+$: 378,56.

229.5. *1-{{(R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-2-dimetilaminometil-piperazin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 229.4 reemplazando al intermedio 1.4, el intermedio 14.2 reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético y usando DMF en vez de DCM. CL-EM (G): $t_R = 0,45$ min; $[M+H]^+$: 502,4.

Ejemplo 230: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{{(R)-4-[4-(4-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il}-etanona:

230.1. *Metil éster del ácido 5-bromo-2-trifluorometil-tiazol-4-carboxílico:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del precursor para el Ejemplo 211 etapa 211.1, el intermedio 227.2 reemplazando al ácido (3-metil-1H-pirazol-1-il)acético, usando MeOH en vez de EtOH y calentando a 70 °C. CL-EM (B): $t_R = 0,83$ min. F-RMN (CD₃OD): -63,59ppm (s).

230.2. *Terc-butil éster del ácido (R)-4-(4-metoxicarbonil-2-trifluorometil-tiazol-5-il)-2-metil-piperazin-1-carboxílico:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 227 etapa 227.8, el intermedio 230.1 reemplazando al intermedio 227.3 y la (R)-1-N-Boc-2-metilpiperazina reemplazando al intermedio 227.7. CL-

EM (B): $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+$: 409,90.

230.3. Metil éster del ácido 5-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-tiazol-4-carboxílico:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.4, el intermedio 230.2 reemplazando al intermedio 16.3. CL-EM (B): $t_R = 0,52$ min; $[M+H]^+$: 309,97.

5 **230.4. Metil éster del ácido 5-((R)-4-[2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acetil]-3-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-tiazol-4-carboxílico:**

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.5, el intermedio 230.3 reemplazando al intermedio 1.4 y el ácido (3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético reemplazando al ácido benzoimidazol-1-il-acético. CL-EM (B): $t_R = 0,68$ min; $[M+H]^+$: 446,92.

10 **230.5. Ácido 5-((R)-4-[2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acetil]-3-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-tiazol-4-carboxílico:**

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.2, el intermedio 230.4 reemplazando al intermedio 1.1, usando MeOH en vez de EtOH y NaOH 1M en vez de NaOH 2M. Adicionalmente, el trabajo fue realizado usando ácido cítrico (10 %) en vez de HCl 2M. CL-EM (B): $t_R = 0,60$ min; $[M+H]^+$: 433,00.

15 **230.6. (2-Amino-3-fluoro-fenil)-amida del ácido 5-((R)-4-[2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acetil]-3-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-tiazol-4-carboxílico:**

A una mezcla del intermedio 230.5 (50 mg) y 3-fluorobenceno-1,2-diamina (15 mg) en DMF (0,65 ml) se le añadió HATU (52,8 mg) y DIPEA (0,061 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA por 4h, diluida con DCM y lavada con NaHCO₃. La fase orgánica fue evaporada al vacío. El residuo fue purificado con CL-EM preparativo (VI) para producir 30 mg de sólido beige como una mezcla de dos regioisómeros. CL-EM (B): $t_R = 0,75$ min y 0,77 min; $[M+H]^+$: 541,07.

20 **230.7. 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(4-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona:**

Una solución de intermedio 230.6 (30 mg) en HCl (2M, 1,5 ml) se agitó a 95 °C por 2h y evaporada al vacío. El residuo fue purificado con CL-EM preparativo (V) para producir 25 mg de sólido beige. CL-EM (G): $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+$: 523,3.

25 **Ejemplo 231: 1-((R)-4-[4-(4,5-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona:**

Este compuesto fue preparado en dos etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 230 etapas 230.6 y 230.7, el 1,2-diamino-3,4-difluorobenceno reemplazando a la 3-fluorobenceno-1,2-diamina en la etapa 230.6. CL-EM (G): $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+$: 541,3.

30 **Ejemplo 232: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona:**

Este compuesto fue preparado en dos etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 230 etapas 230.6 y 230.7, el 2,3-diaminobenzotri fluoruro reemplazando a la 3-fluorobenceno-1,2-diamina en la etapa 230.6. CL-EM (G): $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+$: 573,3.

35 **Ejemplo 233: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona:**

233.1. 5-Morfolin-4-il-2-nitro-fenilamina:

40 A una solución de morfolina (0,88 ml) y 5-cloro-2-nitroanilina (1,76 g) en DMF (50 ml), se le añadió TEA (2,78 ml). La mezcla se agitó a 120 °C durante la noche, enfriada y el disolvente se retiró al vacío. El residuo fue purificado con CC (Biotage, cartucho SNAP 50 g, Disolvente A: Hept; Disolvente B: EA; gradiente en %B: 10 por 3CV, 10 a 30 por 6CV, 30 por 2CV, 30 a 50 por 4CV, 50 por 6CV) para producir 380 mg de polvo amarillo. CL-EM (B): $t_R = 0,69$ min; $[M+H]^+$: 224,15.

233.2. 4-Morfolin-4-il-bencen-1,2-diamina:

45 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 14 etapa 14.2, el intermedio 233.1 reemplazando al intermedio 14.2 y usando EtOH en vez de MeOH/AcOH. CL-EM (B): $t_R = 0,68$ min. ¹H-RMN (CDCl₃): 6,67 (d, 1H, 8,3Hz); 6,38 (d, 1H, 2,5Hz); 6,33 (dd, 1H, 2,2Hz y 8,3Hz); 3,86 (m, 4H); 3,04 (m, 4H).

233.3. 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona:

5 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 181 etapa 181.5, el intermedio 233.2 reemplazando al intermedio 181.4, el intermedio 230.5 reemplazando al intermedio 179.2. CL-EM (G): $t_R = 0,65$ min; $[M+H]^+$: 590,4.

Ejemplo 234: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(6-[1,2,4]triazol-1-il-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona:

234.1. N-(2-Nitro-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-acetamida:

10 Se añadió 1-(4'-Aminofenil)-1,2,4-triazol (500 mg) a anhídrido acético (2,3 ml) durante 10 min y la mezcla fue enfriada a 10 °C. Se añadió lentamente HNO₃ (65 % en agua, 0,65 ml) para mantener la temperatura de la mezcla de reacción bajo 15 °C. Luego de terminar la adición, se permitió que la mezcla de reacción se entibiara a TA durante 1h, fue detenida con agua helada y agitada por 10 min. La mezcla resultante fue basificada con NH₄OH ac. (25 %) a pH=12 y extraída con DCM. Las fases fueron separadas y la fase orgánica fue evaporada al vacío. El residuo fue puesto en H₂SO₄ (2 ml), la solución resultante fue enfriada a 0 °C y se añadió HNO₃ ((65 % en agua, 0,3 ml). La mezcla se agitó a 0 °C por 30 min y vertida sobre hielo. Después de 10 min de agitación, se añadió NH₄OH ac. (25 %) hasta pH=2 y se extrajo la mezcla con DCM. La capa orgánica fue evaporada al vacío para producir 130 mg de sólido naranja. CL-EM (B): $t_R = 0,61$ min; $[M+H]^+$: 248,09.

234.2. 2-Nitro-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamina:

20 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 181 etapa 181.3, el intermedio 234.1 reemplazando al intermedio 181.2. CL-EM (B): $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+$: 206,07.

234.3. 4-[1,2,4]Triazol-1-il-benceno-1,2-diamina:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 165 etapa 165.2, el intermedio 234.2 reemplazando al intermedio 165.1 y usando EtOH en vez de EtOH/agua. CL-EM (B): $t_R = 0,35$ min; $[M+H]^+$: 176,27.

25 234.4. 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(6-[1,2,4]triazol-1-il-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 181 etapa 181.5, el intermedio 234.3 reemplazando al intermedio 181.4, el intermedio 230.5 reemplazando al intermedio 179.2 y usando DMF en vez de DCM. CL-EM (G): $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+$: 572,3.

30 **Ejemplo 235: 1-[2-(5-((R)-4-[2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acetil]-3-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-tiazol-4-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-pirrolidin-2-ona:**

235.1. 1-(4-Amino-3-nitro-fenil)-pirrolidin-2-ona:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 102 etapa 102.1, la 1-(4-aminofenil)-2-pirrolidona reemplazando a la 4-(2-metoxietoxi)anilina. CL-EM (B): $t_R = 0,56$ min; $[M+H]^+$: 222,13.

35 235.2. 1-(3,4-Diamino-fenil)-pirrolidin-2-ona:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 165 etapa 165.2, el intermedio 235.1 reemplazando al intermedio 165.1 y usando EtOH en vez de EtOH/agua. CL-EM (B): $t_R = 0,25$ min; $[M+H]^+$: 192,17.

40 235.3. 1-[2-(5-((R)-4-[2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acetil]-3-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-tiazol-4-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-pirrolidin-2-ona:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 181 etapa 181.5, el intermedio 235.2 reemplazando al intermedio 181.4, el intermedio 230.5 reemplazando al intermedio 179.2 y usando DMF en vez de DCM. CL-EM (G): $t_R = 0,68$ min; $[M+H]^+$: 588,4.

45 **Ejemplo 236: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-[6-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona:**

236.1. N-[4-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-nitro-fenil]-acetamida:

50 Se añadió 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina (500 mg) a anhídrido acético (2,1 ml) durante 10 min y la mezcla fue enfriada a 10 °C. Se añadió lentamente HNO₃ (65 % en agua, 0,59 ml) para mantener la temperatura de la mezcla de reacción bajo 15 °C. Luego de terminar la adición, se permitió que la mezcla de reacción se entibiara a TA durante 1 h, fue detenida con agua helada y agitada por 10 min. La mezcla resultante fue basificada con NH₄OH ac.

(25 %) a pH=12 y extraída con DCM. Las fases fueron separadas y la fase orgánica fue evaporada al vacío. CL-EM (B): $t_R = 0,75$ min; $[M]^+$: 262,05.

236.2. 4-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-nitro-fenilamina:

5 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 181 etapa 181.3, el intermedio 236.1 reemplazando al intermedio 181.2. CL-EM (B): $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+$: 220,03.

236.3. 4-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benceno-1,2-diamina:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 165 etapa 165.2, el intermedio 236.2 reemplazando al intermedio 165.1 y usando EtOH en vez de EtOH/agua. CL-EM (B): $t_R = 0,44$ min; $[M+H]^+$: 191,15.

10 236.4. 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-{4-[6-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il}-piperazin-1-il)-etanona:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 181 etapa 181.5, el intermedio 236.3 reemplazando al intermedio 181.4, el intermedio 230.5 reemplazando al intermedio 179.2 y usando DMF en vez de DCM. CL-EM (G): $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+$: 587,3.

15 **Ejemplo 237: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-{4-[6-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il}-piperazin-1-il)-etanona:**

237.1. 4-(1-Metil-piperidin-4-il)-benceno-1,2-diamina:

20 Este compuesto fue preparado en tres etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 236 etapas 236.1 a 236.3, la 4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina reemplazando a la 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina en la etapa 236.1. CL-EM (B): $t_R = 0,17$ min; $[M+H]^+$: 206,10.

237.2. 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-{4-[6-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il}-piperazin-1-il)-etanona:

25 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 181 etapa 181.5, el intermedio 237.1 reemplazando al intermedio 181.4, el intermedio 230.5 reemplazando al intermedio 179.2 y usando DMF en vez de DCM. CL-EM (G): $t_R = 0,58$ min; $[M+H]^+$: 602,5.

Ejemplo 238: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-{4-[6-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il}-piperazin-1-il)-etanona:

238.1. 2-Nitro-4-(tetrahidro-piran-4-il)-fenilamina:

30 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 102 etapa 102.1, la 4-(tetrahidropiran-4-il)fenilamina reemplazando a la 4-(2-metoxietoxi)anilina. CL-EM (B): $t_R = 0,76$ min; $[M+H]^+$: 223,06.

238.2. 4-(Tetrahidro-piran-4-il)-benceno-1,2-diamina:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 101 etapa 101.1, el intermedio 238.1 reemplazando al 2-(4-amino-3-nitrofenoxi)etan-1-ol. CL-EM (B): $t_R = 0,55$ min; $[M+H]^+$: 193,19.

35 238.3. 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-{4-[6-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il}-piperazin-1-il)-etanona:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 163, el intermedio 238.2 reemplazando al intermedio 102.2, el intermedio 230.5 reemplazando al intermedio 147.3 y usando DMF en vez de DCM. CL-EM (G): $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+$: 589,4.

40 **Ejemplo 239: 1-((R)-4-{4-[5-(2-Amino-etil)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il}-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona:**

239.1. Bencil éster del ácido [2-(4-Amino-3-nitro-fenil)-etil]-carbámico:

45 Se cargó un matraz con 4-bromo-2-nitroanilina (505 mg), 2-(((benciloxi)carbonil)amino)etil)trifluoroborato de potasio (745 mg), Pd(OAc)₂ (25,3 mg), 2-(diciclohexilfosfino)-2',6'-dimetoxibifenilo (94,6 mg) y Cs₂CO₃ (2,2 g) en dioxano/agua (20 ml/2 ml). La mezcla de reacción fue sometida a reflujo por 92 h, enfriada, diluida con EA y lavada con agua y salmuera. Las capas acuosas fueron extraídas con EA, las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄), filtradas y evaporadas a sequedad. El residuo fue purificado con CC (Biotage, cartucho SNAP 25 g, Disolvente A: Hept; Disolvente B: EA; gradiente en %B: 10 por 3CV, 10 a 30 por 3CV, 30 por 4CV, 30 a 50 por 3CV, 50 por 5CV) para producir 143 mg de aceite rojo. CL-EM (B): $t_R = 0,85$ min; $[M]^+$: 316,07.

239.2. *Bencil éster del ácido [2-(3,4-diamino-fenil)-etil]-carbámico:*

5 A una solución de intermedio 239.1 (94 mg) en DMF/MeOH (1 ml/1 ml) se le añadió ditionita de sodio (307 mg) seguido de agua (0,4 ml). La suspensión naranja resultante se agitó a TA por 73h, fue diluida con EA y lavada con Na₂CO₃ saturado, agua y salmuera. Las capas acuosas fueron extraídas con EA, las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄), filtradas y evaporadas a sequedad. El residuo fue purificado con CC (Biotage, cartucho SNAP 10 g, Disolvente A: DCM; Disolvente B: DCM/MeOH 8/2; gradiente en %B: 15 por 7CV, 15 a 25 por 3CV, 25 por 5CV) para producir 29 mg de resina café. CL-EM (B): t_R = 0,58 min; [M+H]⁺: 286,18.

239.3. *Bencil éster del ácido {2-[2-(5-((R)-4-[2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acetil]-3-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-tiazol-4-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-etil}-carbámico:*

10 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 163, el intermedio 239.2 reemplazando al intermedio 102.2, el intermedio 230.5 reemplazando al intermedio 147.3 y usando DMF en vez de DCM. CL-EM (B): t_R = 0,74 min; [M+H]⁺: 681,87.

239.4. *1-((R)-4-{4-[5-(2-Amino-etil)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona:*

15 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 101 etapa 101.1, el intermedio 239.3 reemplazando 2-(4-amino-3-nitrofenoxi)etan-1-ol. CL-EM (G): t_R = 0,56 min; [M+H]⁺: 548,4.

Ejemplo 240: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(6-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona:

240.1. *Terc-butil éster del ácido 4-trifluorometansulfoniloxi-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico:*

20 A una solución de 1-Boc-4-piperidona (3 g) en THF (40 ml) enfriada a -78 °C se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1M en THF, 15 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C por 30 min y se añadió gota a gota una solución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonilo)metansulfonamida (5,3g) en THF (10 ml). Se permitió que la mezcla de reacción se entibiara a TA durante 4h y se agitó adicionalmente a TA por 48h. Se añadió agua y la mezcla fue extraída con Et₂O. Las capas orgánicas fueron secadas (Na₂SO₄), filtradas y evaporada al vacío para producir 5,3 g de aceite amarillo que fue usado sin purificación y no fue caracterizado.

240.2. *Terc-butil éster del ácido 4-(3,4-diamino-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico:*

30 A una solución de intermedio 240.1 (840 mg) en DMF (18 ml), se le añadió pinacol éster del ácido 3,4-diaminofenilborónico (594 mg), K₃PO₄ (1,08 g) y aducto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) paladio (II) diclorometano (104 mg). La mezcla resultante fue desgasificada y calentada bajo argón en el horno microondas a 85 °C por 3h. Se añadió agua/DCM. Las fases fueron separadas, la fase orgánica fue secada (Na₂SO₄), filtrada y evaporada al vacío. El residuo fue purificado con CL-EM preparativo (III) para producir 85 mg de sólido café. CL-EM (B): t_R = 0,63 min; [M+H]⁺: 290,01.

240.3. *Terc-butil éster del ácido 4-(3,4-diamino-fenil)-piperidin-1-carboxílico:*

35 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 14 etapa 14.2, el intermedio 240.2 reemplazando al intermedio 14.1 y usando EtOH en vez de MeOH/AcOH. CL-EM (B): t_R = 0,63 min; [M+H-tBu]⁺: 236,16.

240.4. *Terc-butil éster del ácido 4-[2-(5-((R)-4-[2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acetil]-3-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-tiazol-4-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico :*

40 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 181 etapa 181.5, el intermedio 240.3 reemplazando al intermedio 181.4, el intermedio 230.5 reemplazando al intermedio 179.2 y usando DMF en vez de DCM. Sin embargo, no se realizó CL-EM preparativo después del reflujo en AcOH. CL-EM (B): t_R = 0,80 min; [M+H]⁺: 688,09.

240.5. *2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(6-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona:*

45 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.4, el intermedio 240.4 reemplazando al intermedio 1.3. Sin embargo, se realizó la purificación con CL-EM preparativo (VII seguido de XI). CL-EM (G): t_R = 0,57 min; [M+H]⁺: 588,4.

Ejemplo 241: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(5-trifluorometoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona:

50 Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 147 etapa 147.4, el intermedio 230.5 reemplazando al intermedio 147.3 y la 4-(trifluorometoxi)benceno-1,2-diamina reemplazando a la 4-cloro-1,2-

fenilendiamina. CL-EM (G): $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+$: 589,3.

Ejemplo 242: 1-((R)-4-{4-[6-(Azetidín-3-iloxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il}-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona:

242.1. *Terc-butil éster del ácido 3-(3-amino-4-nitro-fenoxi)-azetidín-1-carboxílico:*

- 5 Se cargó un matraz con 5-fluoro-2-nitroanilina (329 mg), 1-Boc-3-hidroxiacetidina (346 mg) y NaH (65 % en aceite, 62,4 mg) en DMF (6 ml). La mezcla fue calentada a 100 °C por 7 h, enfriada, y diluida con agua. El disolvente fue coevaporado con tolueno. El residuo fue puesto en EA/agua y la capa orgánica fue evaporada al vacío. El residuo fue purificado con CC (Biotage, cartucho SNAP 25 g, Disolvente A: Hept; Disolvente B: EA; gradiente en %B: 8 por 4CV, 8 a 66 por 10CV, 66 por 2CV) para producir 519 mg de espuma naranja. CL-EM (B): $t_R = 0,88$ min. 1H -RMN (CDCl₃): 8,11 (d, 1H, 9,5Hz); 6,22 (s, NH₂); 6,19 (dd, 1H, 2,6Hz y 9,5Hz); 5,97 (d, 1H, 2,5Hz); 4,90 (m, 1H); 4,33 (m, 2H); 4,02 (m, 2H); 1,47 (s, 9H).

242.2. *Terc-butil éster del ácido 3-(3,4-diamino-fenoxi)-azetidín-1-carboxílico:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 14 etapa 14.2, el intermedio 242.1 reemplazando al intermedio 14.1 y usando EtOH en vez de MeOH/AcOH. CL-EM (F): $t_R = 0,76$ min; $[M+H]^+$: 280,23.

- 15 242.3. *Terc-butil éster del ácido 3-[2-(5-((R)-4-[2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acetil]-3-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-tiazol-4-il)-3H-benzoimidazol-5-iloxi]-azetidín-1-carboxílico :*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 147 etapa 147.4, el intermedio 230.5 reemplazando al intermedio 147.3 y el intermedio 242.3 reemplazando a la 4-cloro-1,2-fenilendiamina. CL-EM (F): $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+$: 676,22.

- 20 242.4. *1-((R)-4-{4-[6-(Azetidín-3-iloxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il}-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16 etapa 16.4, el intermedio 242.3 reemplazando al intermedio 16.3. El compuesto fue, sin embargo, purificado con CL-EM preparativo (VI, realizada dos veces). CL-EM (G): $t_R = 0,57$ min; $[M+H]^+$: 576,3.

- 25 **Ejemplo 243: 1-((S)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona:**

Este compuesto fue preparado en cuatro etapas siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 227 etapas 227.8 a 227.11, la (S)-1-N-Boc-2-metilpiperazina reemplazando al intermedio 227.7 en la etapa 227.8. CL-EM (G): $t_R = 0,68$ min; $[M+H]^+$: 505,3.

- 30 **Ejemplo 244: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-{4-[6-(2-pirrolidín-1-il-etil)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il}-piperazin-1-il)-etanona:**

244.1. *1-(2-Cloro-etil)-4-nitro-benceno:*

- 35 Una solución de cloruro cianúrico (1,83 g) en DMF (2 ml) se agitó a TA por 1h. A la suspensión blanca resultante, se le añadió DCM (25 ml) seguido de 4-nitrofenil alcohol (1,59 g). La mezcla de reacción se agitó a TA por 4h y diluida con Na₂CO₃ 1M. Las fases fueron separadas, la capa orgánica fue lavada con HCl 1M y salmuera y evaporada al vacío para producir 1,4 g de suspensión naranja. 1H -RMN (CDCl₃): 8,22 (m, 2H); 7,43 (m, 2H); 3,79 (t, 2H, 7,0Hz); 3,20 (t, 2H, 6,8Hz).

244.2. *1-[2-(4-Nitro-fenil)-etil]-pirrolidina:*

- 40 Una solución de intermedio 244.1 (1 g), pirrolidina (0,535 ml) y DIPEA (1,84 ml) en THF (8 ml) se agitó a 50 °C por 20h y se removió el disolvente al vacío. El residuo fue puesto en agua/DCM. La fase orgánica fue evaporada a sequedad para producir 940 mg de aceite amarillo pálido. CL-EM (B): $t_R = 0,52$ min; $[M+H]^+$: 221,08.

244.3. *4-(2-Pirrolidín-1-il-etil)-fenilamina:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 101 etapa 101.1, el intermedio 244.2 reemplazando al 2-(4-amino-3-nitrofenoxi)etan-1-ol. CL-EM (B): $t_R = 0,18$ min; $[M+H]^+$: 191,22.

- 45 244.4. *2-Nitro-4-(2-pirrolidín-1-il-etil)-fenilamina:*

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 236 etapas 236.1 y 236.2, el intermedio 244.3 reemplazando a la 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina en la etapa 236.1. CL-EM (B): $t_R = 0,49$ min; $[M+H]^+$: 236,14.

244.5. 4-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-benceno-1,2-diamina:

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 101 etapa 101.1, el intermedio 244.4 reemplazando 2-(4-amino-3-nitrofenoxi)etan-1-ol. CL-EM (B): $t_R = 0,92$ min.

5 **244.6. 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-{4-[6-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il}-piperazin-1-il)-etanona:**

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 163, el intermedio 244.5 reemplazando al intermedio 102.2, el intermedio 230.5 reemplazando al intermedio 147.3 y usando DMF en vez de DCM. CL-EM (G): $t_R = 0,60$ min; $[M+H]^+$: 602,4.

II. ENSAYOS BIOLÓGICOS

10 A) Ensayo FLIPR: La bioactividad de los compuestos se prueba en un lector de placa fluorométrico (FLIPR: Dispositivos Moleculares) usando células CHO-K1 diseñadas que expresan el CXCR3A humano acoplado a proteína G (Galfa(16)). Las células son sembradas en placas el día anterior al bioensayo en medio F12 suplementado con FBS al 10 % y G418 y antibióticos de higromicina para mantener una selección recombinante. El día del bioensayo, las células fueron lavadas y se cargó el tinte por una hora con Fluo-4-AM (Invitrogen) en una solución salina balanceada de Hanks (Invitrogen), tamponadas con Hepes 20 mM a pH 7,4 y bicarbonato de sodio (0,015 %), conteniendo probenecid 5 mM. Este tampón, carente de tinte y conteniendo probenecid a una concentración de 2,5 nM, también es usado para las etapas de lavado (tampón de lavado); o careciendo de ambos, tinte y probenecid, pero suplementado con BSA 0,1 % para los etapas de dilución del compuesto (tampón de dilución). Las células fueron lavadas del exceso de tintura y se agregaron 60 microlitros de tampón de lavado. Se prepararon soluciones stock de los compuestos de prueba a una concentración de 10 mM en DMSO, y se diluyeron en serie en tampón de dilución a las concentraciones requeridas para las curvas de respuesta a la dosis de inhibición. Después de un periodo de incubación de 10 minutos a 37 °C, se transfirieron 10 microlitros de cada dilución del compuesto de una placa de compuesto a la placa conteniendo las células recombinantes en el instrumento FLIPR de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Siguiendo las lecturas basales, se agregan 10 microlitros de agonista de CXCL10 a una concentración de 20 nM (de Peprtech), nuevamente usando el instrumento FLIPR. Los cambios en la fluorescencia son monitoreados antes y después de la adición de los compuestos de prueba. Los valores de los picos de emisión sobre el nivel basal después de la adición de CXCL10 son exportados después de la sustracción de la línea basal. Se usa el programa Xlfit para ajustar los datos a una única curva de respuesta y para calcular los valores de IC_{50} .

30 B): Ensayo de internalización del receptor: Las soluciones stock de los compuestos de prueba son preparadas a una concentración de 10 mM en DMSO, y diluidas en serie en PBS conteniendo BSA al 0,5 % a las concentraciones requeridas para las curvas de respuesta de dosis de inhibición. Los compuestos diluidos son luego mezclados con un volumen igual de CXCL10 (Peprtech) diluido en PBS. Se agrega sangre entera humana venosa anticoagulada a la mezcla, la que luego es incubada en un incubados de CO_2 a 37 °C para permitir la internalización del receptor mediado por ligando (la concentración de CXCL10 final es de 9 nM). Después de 30', la sangre es mezclada con CXCR3 marcado fluorescentemente y anticuerpos anti CD3 específicos (Becton Dickinson) e incubados sobre hielo por 10 minutos. Las muestras fueron luego mezcladas con Solución de lisado FACS BD (Becton Dickinson) para eliminar las células rojas. Después de lavar las células con PBS conteniendo BSA al 0,5 %, las muestras fueron luego analizadas en una citometría deflujo (FACS Canto II, Becton Dickinson). Para el análisis de datos usando el software FACSDiva (Becton Dickinson), la fluorescencia promedio correspondiente a la expresión en la superficie celular de CXCR3 fue determinada sobre células CD3 positivas. Se usó el programa GraphPad Prism para ajustar los datos a una curva de respuesta de dosis de un único sitio y para calcular los valores de IC_{50} .

45 Los valores de IC_{50} calculados pueden fluctuar dependiendo del rendimiento del ensayo diario realizado. Las fluctuaciones de este tipo son conocidas por aquellos expertos en la materia. En el caso donde los valores de IC_{50} han sido determinados varias veces para el mismo compuesto, se dan los valores promedio. Los datos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo N.º	FLIPR IC_{50} (nM)	Internalización IC_{50} (nM)	Ejemplo N.º	FLIPR IC_{50} (nM)	Internalización IC_{50} (nM)
1	30	3080	124	10	nd
2	198	3360	125	71	nd
3	15	1200	126	68	nd
4	15	2610	127	490	nd
5	33	nd	128	47	nd
6	130	nd	129	109	nd

(continuación)

Ejemplo N.º	FLIPR IC ₅₀ (nM)	Internalización IC ₅₀ (nM)	Ejemplo N.º	FLIPR IC ₅₀ (nM)	Internalización IC ₅₀ (nM)
7	516	nd	130	3	2670
8	392	nd	131	8	nd
9	90	nd	132	3	6380
10	1'070	nd	133	6	nd
11	311	nd	134	115	nd
12	314	nd	135	88	nd
13	92	nd	136	26	nd
14	11	1800	137	5	1140
15	14	2420	138	4	1090
16	2	524	139	2	2930
17	6	447	140	6	nd
18	1	2420	141	0,2	363
19	25	875	142	2	352
20	69	nd	143	1	723
21	2	nd	144	2	933
22	1	568	145	11	nd
23	0,2	181	146	1	492
24	1	215	147	1	39
25	3	3140	148	24	4490
26	1	nd	149	16	5070
27	3	314	150	45	5680
28	1	nd	151	4	547
29	4	nd	152	3	663
30	2	566	153	7	1030
31	2	540	154	14	3040
32	2	633	155	6	1100
33	5	nd	156	64	nd
34	10	nd	157	4	nd
35	3	1510	158	5	3430
36	17	nd	159	1	1540
37	4	1490	160	2	92
38	3	1580	161	2	146
39	15	5880	162	1	181
40	20	nd	163	5	47
41	77	nd	164	1	93
42	547	nd	165	1	98
43	55	4090	166	1	111
44	3	3900	167	1	140
45	48	nd	168	3	435
46	3	1200	169	0,3	685
47	18	nd	170	6	1060
48	448	nd	171	1	1080
49	4	851	172	1	73

(continuación)

Ejemplo N.º	FLIPR IC ₅₀ (nM)	Internalización IC ₅₀ (nM)	Ejemplo N.º	FLIPR IC ₅₀ (nM)	Internalización IC ₅₀ (nM)
50	9	2230	173	0,5	395
51	1	66	174	0,2	53
52	136	nd	175	0,1	227
53	15	nd	176	0,1	111
54	112	nd	177	3	7520
55	4	1660	178	2	224
56	4	nd	179	2	138
57	2	4130	180	2	703
58	34	nd	181	58	3090
59	4	nd	182	27	2240
60	8	1400	183	15	1440
61	2	458	184	53	3420
62	6	nd	185	37	6620
63	13	nd	186	4	1610
64	111	nd	187	0,3	1110
65	3	816	188	4	3820
66	31	nd	189	2	1760
67	9	nd	190	1	514
68	8	749	191	1	470
69	69	nd	192	1	116
70	13	nd	193	1	210
71	6	639	194	8	1410
72	1	231	195	8	2710
73	6	800	196	6	6560
74	2	1040	197	8	5310
75	15	721	198	2	6900
76	10	nd	199	0,4	658
77	6	1440	200	28	627
78	11	3120	201	2	2860
79	6	828	202	1	44
80	1	459	203	5	2100
81	23	nd	204	6	4180
82	96	nd	205	2	111
83	1	340	206	2	260
84	1	517	207	1	332
85	1	499	208	1	310
86	1	nd	209	3	101
87	1	205	210	1	121
88	1	126	211	1	227
89	1	nd	212	4	737
90	2	nd	213	1	373
91	0,4	895	214	2	72
92	1	317	215	2	271
93	1	nd	216	2	90

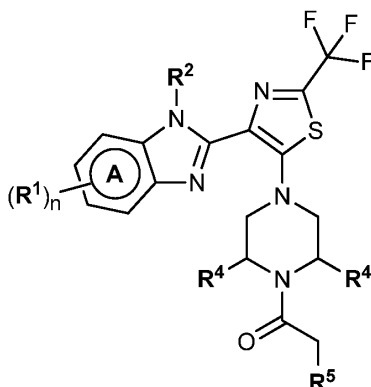
ES 2 632 237 T3

(continuación)

Ejemplo N.º	FLIPR IC ₅₀ (nM)	Internalización IC ₅₀ (nM)	Ejemplo N.º	FLIPR IC ₅₀ (nM)	Internalización IC ₅₀ (nM)
94	0,5	nd	217	21	5010
95	4	nd	218	8	540
96	0,5	566	219	4	1460
97	2	nd	220	19	2620
98	9	nd	221	6	1090
99	1	221	222	16	1500
100	1	747	223	27	1130
101	14	nd	224	100	nd
102	14	nd	225	54	3460
103	1	81	226	1	363
104	1	119	227	8	69
105	89	nd	228	4	12
106	99	nd	229	1	98
107	78	nd	230	1	139
108	4	nd	231	1	332
109	16	1970	232	7	494
110	487	nd	233	6	376
111	280	nd	234	6	822
112	10	nd	235	30	nd
113	9	1510	236	3	265
115	1	809	237	2	84
116	3	306	238	1	103
117	75	nd	239	0,1	324
118	3	3780	240	2	222
119	2	2450	241	2	169
120	16	nd	242	4	438
121	42	nd	243	3	1120
122	152	nd	244	23	531
123	69	nd			
Ejemplo de Referencia 114				2990	nd
nd : No ensayado					

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

en la que

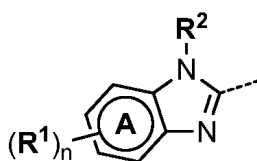
- 5 el anillo **A** representa un anillo benceno, piridina, o pirimidina;
 (R¹)_n representa uno o dos sustituyentes opcionales cada uno seleccionado independientemente del grupo que
 consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; cicloalquilo (C₃₋₆)
 opcionalmente mono-sustituido con hidroxilo; alcoxi (C₁₋₃)- alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₃)- alcoxi (C₂₋₄); hidroxilo-alquilo
 10 (C₁₋₄); hidroxilo-alcoxi (C₂₋₄); hidroxilo; alquil(C₁₋₄)-sulfonilo; fenilo; heteroarilo de 5 miembros opcionalmente
 sustituido con alquilo (C₁₋₄); -CO-alquilo (C₁₋₄); -CO-alcoxi (C₁₋₄); -(CH₂)_q-NR⁶R⁷, en el que R⁶ y R⁷ representan
 independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄); y q representa el número entero 0, 1, o 2; y -L-heterociclilo, en el
 que -L- representa -O- o -(CH₂)_r- en el que r representa el número entero 0, 1, o 2; y el heterociclilo es
 15 independientemente un anillo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos
 independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en el que dicho heterociclilo está opcionalmente
 sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), y oxo;
 R² representa hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), o alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₂₋₄);
 R⁴ representa hidrógeno; y R^{4'} representa metilo; en el que el átomo de carbono al cual R^{4'} está unido está en la
 configuración (R) absoluta; y
 R⁵ representa
- 20
- arilo, en el que dicho arilo está no sustituido, o mono-, di-, o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se
 seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃);
 fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₃)- alcoxi (C₂₋₄); hidroxilo; hidroxilo-alquilo
 25 (C₁₋₄); heteroarilo de 5 miembros; y heterociclilo, en el que el heterociclilo es un anillo saturado monocíclico
 de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, en el que dicho heterociclilo está
 opcionalmente sustituido sobre un nitrógeno que tiene una valencia libre con alquilo (C₁₋₄); o
 - heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que dicho heteroarilo está independientemente no sustituido, o
 mono-, di-, o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que
 consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; alcoxi (C₁₋₃)-
 alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₄); hidroxilo; -CO-alcoxi (C₁₋₄); hidroxilo-alquilo (C₁₋₄); -alquilenilo (C₁₋₃)-
 30 NR¹⁰R¹¹ en el que R¹⁰ y R¹¹ representan independientemente alquilo (C₁₋₃); fenilo; y heterociclilo, en el que el
 heterociclilo es un anillo saturado monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de
 nitrógeno, en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido sobre un átomo de nitrógeno que tiene
 una valencia libre con alquilo (C₁₋₄); o
 - heteroarilo de 9 o 10 miembros, en el que dicho heteroarilo está independientemente no sustituido, o
 mono-, di-, o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que
 consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; alcoxi (C₁₋₃)-
 alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₄); hidroxilo; e hidroxilo-alquilo (C₁₋₄); o
 - heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 o 10 miembros ; en el que dicho heterociclilo consiste
 35 en un fenilo o anillo heteroarilo de 6 miembros (especialmente un anillo fenilo o piridina) que está fusionado a
 un anillo no aromático parcialmente insaturado o saturado de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de
 nitrógeno, y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y
 nitrógeno; en el que dicho heterociclilo está unido al resto de la molécula a través de dicho átomo de
 nitrógeno no aromático; en el que dicho grupo heterociclilo está no sustituido, o mono-, di- o tri-sustituido, en
 el que los sustituyentes son independientemente seleccionado de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno y oxo;
 40 o
 - heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 miembros; en el que dicho heterociclilo consiste en un
 anillo pirazol o imidazol que está fusionado a un anillo no aromático saturado o parcialmente insaturado de 6
 45 o

miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno; en el que dicho heterociclilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno aromático de dicho anillo pirazol o imidazol; en el que dicho grupo heterociclilo está no sustituido, o mono-, o di-sustituido, en el que los sustituyentes son independientemente seleccionado de alquilo (C₁₋₄), y oxo; o

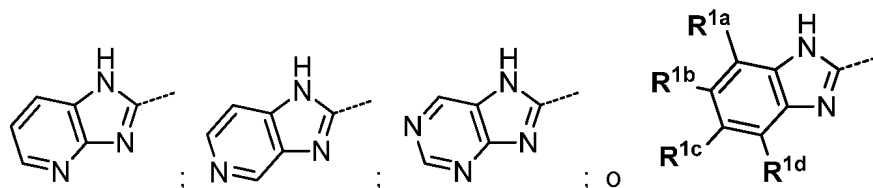
• heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 o 10 miembros ; en el que dicho heterociclilo consiste en un fenilo o anillo heteroarilo de 6 miembros (especialmente un anillo fenilo, o piridina) que está fusionado a un anillo no aromático parcialmente insaturado o saturado de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno; en el que dicho heterociclilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono aromático; en el que dicho grupo heterociclilo está no sustituido, o mono-, o di-sustituido, en el que los sustituyentes son independientemente seleccionado de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno y oxo;

o una sal del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el grupo



representa



en las que

• R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} y R^{1d} todos representan hidrógeno;

• R^{1a} y R^{1d} ambos representan hidrógeno;

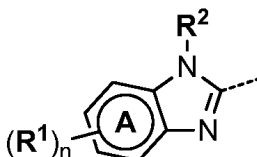
• uno de R^{1b} y R^{1c} se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; cicloalquilo (C₃₋₆) opcionalmente mono-sustituido con hidroxilo; alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₄); hidroxilo-alquilo (C₁₋₄); hidroxilo-alcoxi (C₂₋₄); hidroxilo; alquil(C₁₋₄)-sulfonilo; fenilo; heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con alquilo (C₁₋₄); -CO-alquilo (C₁₋₄); -CO-alcoxi (C₁₋₄); -(CH₂)_q-NR⁶R⁷, en el que R⁶ y R⁷ representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄); y q representa el número entero 0, 1, o 2; y -L-heterociclilo, en el que -L- representa -O- o -(CH₂)_r- en el que r representa el número entero 0, 1, o 2; y el heterociclilo es independientemente un anillo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), y oxo;

• y el otro de R^{1b} y R^{1c} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); y halógeno;

• uno de R^{1a} y R^{1d} es halógeno; y los R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} y R^{1d} restantes todos representan hidrógeno;

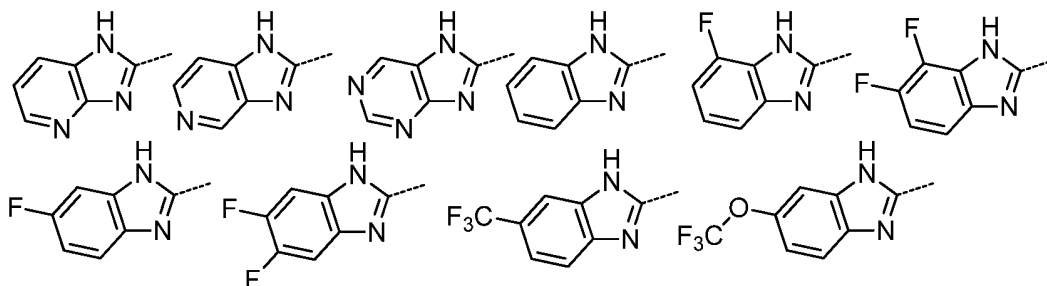
o una sal del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el grupo

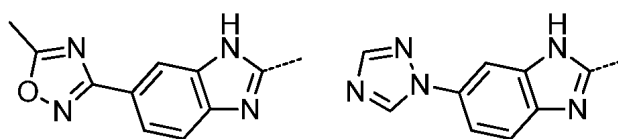


representa un grupo independientemente seleccionado de uno cualquiera de los siguientes grupos A, B, C, y D:

A.

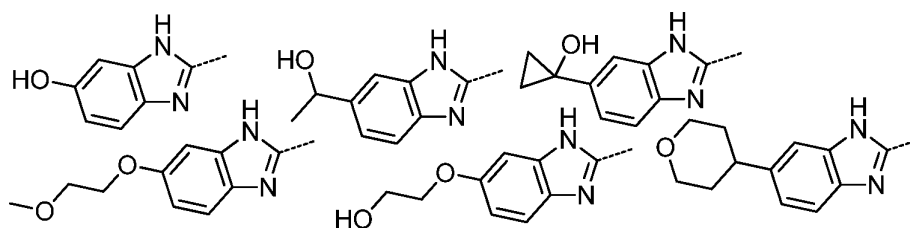


B.

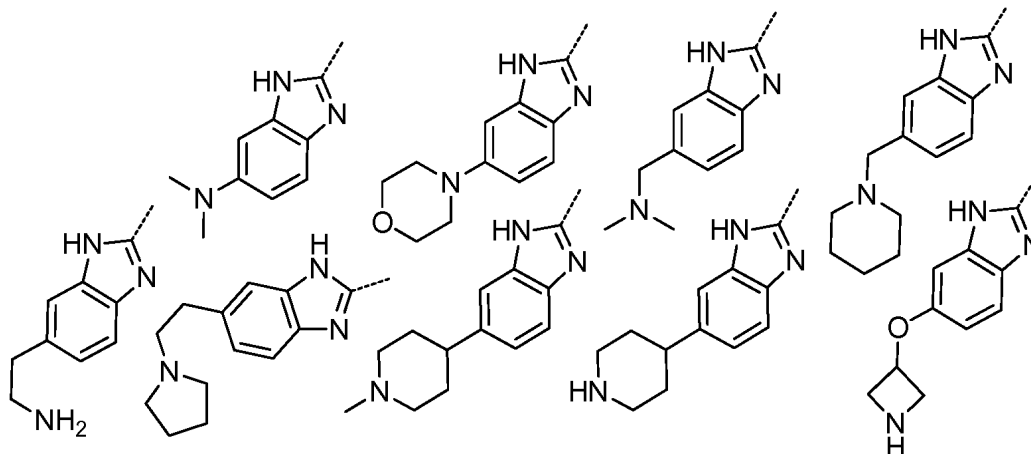


5

C.



D.



10 o una sal del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^2 representa hidrógeno; o una sal del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

15 • R^5 representa un heteroarilo de 5 miembros, en el que dicho heteroarilo contiene uno a tres átomos de nitrógeno; en el que dicho heteroarilo está unido al resto de la molécula en uno de dichos átomos de nitrógeno; en el que dicho heteroarilo está independientemente no sustituido, o mono-, di-, o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄);
 20 fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; alcoxi (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₄); hidroxi; -CO-alcoxi (C₁₋₄); hidroxi-alquilo (C₁₋₄); -alquileo (C₁₋₃)- $NR^{10}R^{11}$ en el que R^{10} y R^{11} representan independientemente alquilo (C₁₋₃); fenilo; y heterociclilo, en el que el heterociclilo es un anillo saturado

monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido sobre el átomo de nitrógeno que tiene una valencia libre con alquilo (C₁₋₄); o

• **R⁵** representa heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que dicho heteroarilo contiene uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno; en el que dicho heteroarilo está unido al resto de la molécula en un átomo de carbono del anillo; en el que dicho heteroarilo está independientemente no sustituido, o mono-, o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); halógeno; y fenilo; o

• **R⁵** representa heteroarilo de 9 o 10 miembros, en el que dicho heteroarilo contiene uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno; en el que dicho heteroarilo está unido al resto de la molécula en un átomo de carbono del anillo; en el que dicho heteroarilo está independientemente no sustituido, o mono-, o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); y halógeno; o

• **R⁵** representa un heteroarilo de 9 miembros, en el que dicho heteroarilo es un anillo aromático bicíclico que contiene uno a tres átomos de nitrógeno, en el que dicho heteroarilo está unido al resto de la molécula en uno de dichos átomos de nitrógeno; en el que dicho heteroarilo está independientemente no sustituido, o mono-, di-, o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; alcoxi (C₁₋₃)- alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₃)- alcoxi (C₂₋₄); hidroxilo; e hidroxilo-alquilo (C₁₋₄); o

• **R⁵** representa heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 o 10 miembros; en el que dicho heterociclilo consiste en un fenilo o anillo heteroarilo de 6 miembros (especialmente un anillo fenilo o piridina) que está fusionado a un anillo no aromático parcialmente insaturado o saturado de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno; en el que dicho heterociclilo está unido al resto de la molécula a través de dicho átomo de nitrógeno no aromático; en el que dicho grupo heterociclilo está no sustituido, o mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes son independientemente seleccionados de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno y oxo; o

• **R⁵** representa heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 miembros; en el que dicho heterociclilo consiste en un anillo pirazol o imidazol que está fusionado a un anillo no aromático saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno; en el que dicho heterociclilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno aromático de dicho anillo pirazol o imidazol; en el que dicho grupo heterociclilo está no sustituido, o mono-, o di-sustituido, en el que los sustituyentes son independientemente seleccionados de alquilo (C₁₋₄), y oxo;

o una sal del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que, en caso de que **R⁵** represente un heteroarilo de 5, 6, 9 o 10 miembros, dicho heteroarilo se selecciona independientemente de uno cualquiera de los siguientes grupos A, B, C, y D:

A. 3-metil-pirazol-1-ilo, 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, 3-trifluorometil-pirazol-1-ilo, 3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-ilo, indazol-1-ilo, pirrolo[2,3-c]piridin-1-ilo, pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, 6-cloro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, 7-cloro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-ilo, 3-cloro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, 2-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, 3-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, 6-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, 6-metoxi-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, indol-1-ilo, 5-fluoro-indol-1-ilo, 6-fluoro-indol-1-ilo, 7-fluoro-indol-1-ilo, 4-cloro-indol-1-ilo, 2-metil-indol-1-ilo, 7-metil-indol-1-ilo, 3-ciano-indol-1-ilo, 7-ciano-indol-1-ilo, 5-fluoro-3-metil-indol-1-ilo, 5,6-dicloro-indol-1-ilo, 4-metoxi-indol-1-ilo, 5-cloro-6-metoxi-indol-1-ilo, 6-trifluorometil-indol-1-ilo, imidazo[4,5-c]piridin-1-ilo, imidazo[4,5-c]piridin-3-ilo, imidazo[4,5-b]piridin-3-ilo, pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilo, pirazolo[3,4-b]piridin-2-ilo, 3-cloro-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-ilo, benzoimidazol-1-ilo, 2-metil-benzoimidazol-1-ilo, 2-trifluorometil-benzoimidazol-1-ilo;

B. pirazol-1-ilo, 4-cloro-pirazol-1-ilo, 5-metil-pirazol-1-ilo, 4-metil-pirazol-1-ilo, 3-metoxycarbonil-pirazol-1-ilo, 4-dimetilaminometil-3-metil-pirazol-1-ilo, 4-dimetilaminometil-3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, 3-fenil-pirazol-1-ilo, 5-fenil-pirazol-1-ilo, 4-piperidin-4-il-pirazol-1-ilo, 4-(1-metil-piperidin-4-il)-pirazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, 3-bromo-[1,2,4]triazol-1-ilo, 3-metil-[1,2,4]triazol-1-ilo, 5-metil-[1,2,4]triazol-1-ilo, 3-dimetilaminometil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-2-ilo, 4-fenil-[1,2,3]triazol-1-ilo, 2-hidroximetil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo;

C. 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-3-ilo, 5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-3-ilo, 2-metil-piridin-5-ilo, 2,6-dimetil-piridin-4-ilo, 4,6-dimetil-piridin-2-ilo;

D. 2-metil-tiazol-4-ilo, 2,4-dimetil-tiazol-5-ilo, 1H-indazol-3-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, 5-cloro-1H-indol-3-ilo, 5-fluoro-1H-indol-3-ilo, 1-metil-1H-indol-3-ilo, 5-metoxi-1H-indol-3-ilo, 5-cloro-1H-benzoimidazol-2-ilo, piridin-3-ilo, 6-metoxi-benzofuran-3-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, 5-cloro-benzo[b]tiofen-3-ilo, benzo[d]isoxazol-3-ilo, 5-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-ilo, 5-metil-benzo[d]isoxazol-3-ilo, quinoxalin-6-ilo, quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo, 2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, 6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilo;

o una sal del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que, en caso de que **R⁵** represente un heterociclilo bicíclico parcialmente aromático de 9 o 10 miembros, dicho heterociclilo se selecciona independientemente de uno cualquiera de los siguientes grupos A y B:

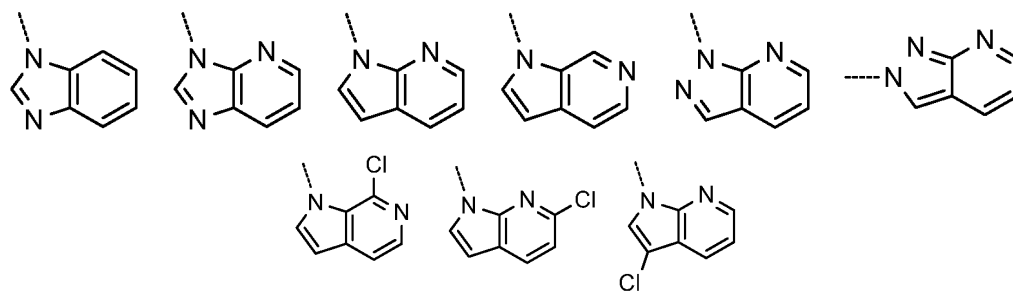
- A. 3H-benzooxazol-2-ona-3-ilo, 2,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, 1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona-3-ilo, 1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona-1-ilo, 3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona-1-ilo, 2,3-dihidro-indol-1-ilo, 1,3-dihidro-indol-2-ona-1-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilo, 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona-4-ilo, 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona-1-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona-6-ilo;
- B. 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilo, 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-2-ilo, 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-3-ilo, y 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-1-ilo, 2-oxo-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-3-ilo, 4-fluoro-2-oxo-3H-benzooxazol-3-ilo, 2,3-dioxo-1H-indol-1-ilo, 4-metil-2-oxo-3H-benzooxazol-3-ilo, 3,3-difluoro-2-oxo-1,3-dihidro-indol-1-ilo, 3,3-dimetil-2-oxo-1,3-dihidro-indol-1-ilo;

o una sal del mismo.

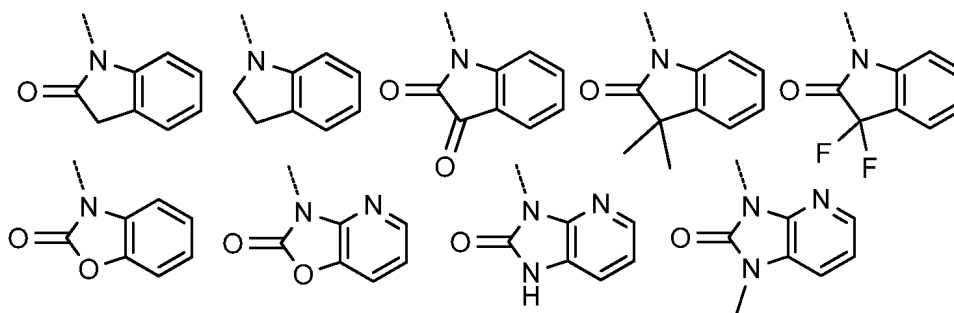
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que **R⁵** representa un heteroarilo de 5 o 9 miembros, en el que dicho heteroarilo es un anillo aromático monocíclico de 5 miembros o bicíclico de 9 miembros cada uno conteniendo independientemente uno a tres heteroátomos, en el que uno de dichos heteroátomos es nitrógeno, y los heteroátomos restantes, si están presentes, se seleccionan independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre; en el que dicho heteroarilo está unido al resto de la molécula en dicho átomo de nitrógeno; en el que dicho heteroarilo está no sustituido, o mono-, o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); halógeno; y ciano; o una sal del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que **R⁵** representa un grupo independientemente seleccionado de uno cualquiera de los siguientes grupos A, B, C, y D:

A.

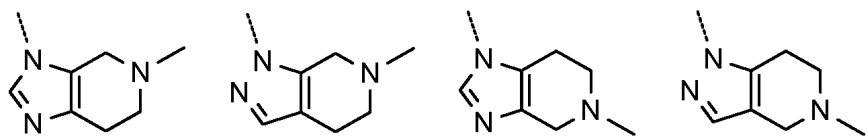


B.

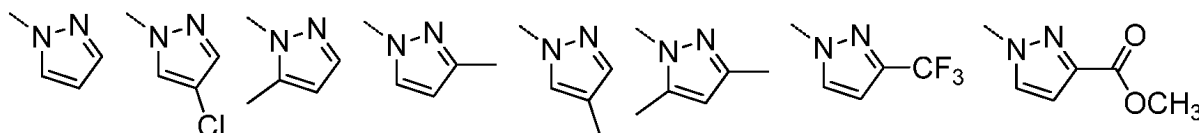


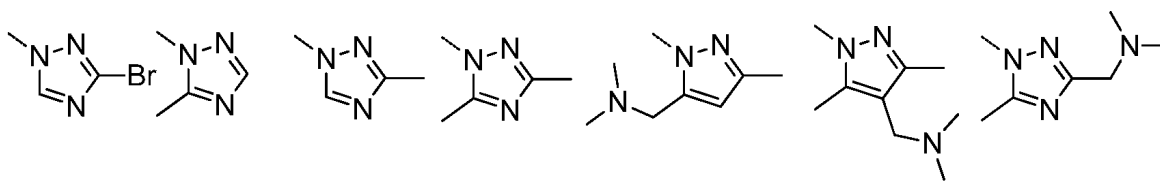
25

C.



D.





o una sal del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 1-(2-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona; y
 3-(2-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona;

10 o una sal del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- 1-((R)-4-[4-(5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 1-((R)-4-[4-(6-Hidroximetil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 1-((R)-4-[4-(5,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 2-Benzoimidazol-1-il-1-((R)-4-[4-(1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(4-cloro-pirazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-pirazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(5-Acetil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-quinolin-8-il-etanona;
 1-((R)-4-[4-[5-(1-Hidroxietil)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(4-fenil-[1,2,3]triazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(2-pirazol-1-il-fenil)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-fenil-pirazol-1-il)-etanona;
 Metil éster del ácido 2-{5-[(R)-4-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-trifluorometil-tiazol-4-il}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-c]piridin-1-il-etanona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[4-[5-(2-metoxi-etoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-[5-(2-Hidroxietoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 1-((R)-4-[4-[5-(1-Hidroxiciclopropil)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 1-(2-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-3,3-difluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona;

- 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-bromo-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(4-metil-pirazol-1-il)-etanona;
 5 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etanona;
 10 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etanona;
 15 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-[1,2,3]triazol-2-il)-etanona;
 Metil éster del ácido 1-(2-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-carboxílico;
 20 1-((R)-2-Metil-4-[4-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(6-Dimetilamino-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il)-etanona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[4-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 25 1-((R)-2-Metil-4-[4-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-[1-(2-Metoxi-etil)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il)-etanona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[4-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 30 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[4-(9H-purin-8-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(6-metil-piridin-3-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-etanona;
 35 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(4-dimetilaminometil-3-metil-pirazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-2-Metil-4-[4-(6-piperidin-1-ilmetil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il)-etanona;
 40 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 45 1-((R)-4-[4-(6-Dimetilaminometil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-[6-(3-Metoxi-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-etanona;
 50 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-[6-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-[6-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 55 1-((R)-4-[4-[5-(2-Amino-etil)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(4-piperidin-4-il-pirazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-pirazol-1-il]-etanona;
 60 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-3-il)-etanona;
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-[6-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-2-il)-etanona;
 65 1-((R)-4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-

- pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(4-dimetilaminometil-3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(1H-Benzimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-dimetilaminometil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(5-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(6-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(6-(Azetidín-3-iloxi)-1H-benzimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(6-piperidin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(6-[1,2,4]triazol-1-il-1H-benzimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 1-[2-(5-((R)-4-[2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acetil]-3-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-tiazol-4-il)-3H-benzimidazol-5-il]-pirrolidin-2-ona;
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(6-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-benzimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(4-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(4,5-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona; y
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 o una sal de tal compuesto.

12. Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.
13. Un compuesto de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas, rechazo de trasplante, fibrosis, trastornos neurodegenerativos y cáncer.
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide, esclerosis múltiple, neuromielitis óptica, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerante, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, artritis psoriásica, nefritis por lupus, cistitis intersticial, enfermedad celíaca, miastenia gravis, diabetes tipo I, uveítis, asma, trastorno pulmonar obstructivo crónico, aterosclerosis, miocarditis, miopatías inflamatorias, enfermedad de ojos secos, sarcoidosis, gripe, malaria cerebral, rechazo de trasplante, cirrosis hepática, esclerosis sistémica, hipertensión arterial pulmonar, neurodegeneración, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada al VIH, corea de Huntington, síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, tumor cerebral, cáncer de colon, cáncer de mama y expansión metastásica de esos cánceres.