

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 953 025**

51 Int. Cl.:

C07D 277/82	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
C07D 417/04	(2006.01) C07F 5/02	(2006.01)
C07D 417/10	(2006.01) A61K 31/69	(2006.01)
C07D 513/04	(2006.01) C07D 471/04	(2006.01)
A61K 31/428	(2006.01) C07F 7/08	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01)	
A61K 31/4439	(2006.01)	
A61K 31/506	(2006.01)	
A61K 31/695	(2006.01)	
A61P 25/16	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.10.2018 PCT/KR2018/011660**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2019 WO19070093**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2018 E 18864678 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2023 EP 3692023**

54 Título: **Compuestos de benzotiazol y métodos que usan los mismos para tratar trastornos neurodegenerativos**

30 Prioridad:

02.10.2017 US 201762566649 P
04.05.2018 US 201862666800 P
11.07.2018 US 201862696432 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.11.2023

73 Titular/es:

1ST BIOTHERAPEUTICS, INC. (100.0%)
A-701 240 Pangoyeok-ro Bundang-gu
Seongnam-si, Gyeonggi-do 13493, KR

72 Inventor/es:

LEE, JINHWA;
JO, SUYEON;
PARK, A YEONG;
LEE, GWIBIN;
KIM, JAE EUN;
KIM, MISOO;
JUNG, GYOONSEUNG;
LIM, SEUNG MOOK;
LIM, KEONSEUNG;
LEE, MINWOO;
YANG, HEEKYOUNG;
KIM, HYONAM;
KIM, HYEONGJUN;
LI, WANJUN y
FAN, MINGZHU

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 953 025 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 benzotiazol y métodos que usan los mismos para tratar trastornos neurodegenerativos

5 Campo técnico

La presente divulgación se refiere en general a compuestos que tienen actividad inhibidora de enzimas, composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto y métodos para usar los compuestos para tratar enfermedades.

10 Esta solicitud reivindica los beneficios de, y prioridad a, la solicitud provisional de Estados Unidos números de serie 62/566,649 presentada el 2 de octubre de 2017, 62/666,800 presentada el 4 de mayo de 2018, y 62/696,432 presentada el 11 de julio de 2018.

Antecedentes

15

La α -sinucleína es parte de una gran familia de proteínas que incluyen β - y γ -sinucleína y sinoretina. La α -sinucleína se expresa en el estado normal asociado con las sinapsis y se cree que desempeña un papel en la plasticidad neuronal, aprendizaje y memoria. Varios estudios han implicado a α -sinucleína con un papel central en la patogénesis de enfermedad de Parkinson. Los cambios moleculares en la proteína α -sinucleína que incrementan el mal plegamiento y

20

agregación de proteínas tienen un papel directo en la patogénesis de enfermedad. La agregación de α -sinucleína contribuye a la formación de cuerpos de Lewy y neutrinos, las características patológicas de la enfermedad de Parkinson y las α -sinucleinopatías. La activación de la tirosina cinasa c-abl contribuye a la neurodegeneración inducida por α -sinucleína.

25

La tirosina cinasa c-abl se regula estrechamente por la proteína no receptora tirosina cinasa implicada en una amplia gama de procesos celulares, incluido crecimiento, supervivencia y respuesta al estrés (Nat Rev Mol Cell Biol, 2004, 5:33-44) y c-abl implicada en la regulación de varios procesos celulares y se ha implicado en el desarrollo del sistema nervioso central al controlar la neurogénesis. Más recientemente, la creciente evidencia de diferentes sistemas de modelos experimentales también ha revelado que c-abl se activa en enfermedades neurodegenerativas tal como enfermedad de

30

Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedades de Neiman-Pick tipo C y tauopatías. (Human Molecular Genetics, 2014, Vol. 23, No.11)

La tirosina cinasa c-ab1 no receptora de señalización de estrés vincula la parkina con formas esporádicas de la enfermedad de Parkinson mediante la fosforilación de tirosina. La fosforilación de tirosina de parkina por c-abl es una modificación post-traducciona importante que conduce a la pérdida de la función de parkina y progresión de enfermedad en la enfermedad de Parkinson esporádica. La inhibición de c-abl ofrece nuevas oportunidades terapéuticas para bloquear la progresión de la enfermedad de Parkinson. (The Journal of Neuroscience, 2011, 31(1):157-163) La esclerosis lateral

35

amiotrófica (ALS) es una enfermedad neurodegenerativa fatal caracterizada por la muerte progresiva de las neuronas motoras. El silenciamiento génico de c-abl con ARN interferentes pequeños (ARNsi) también rescató la degeneración de neuronas motoras de ALS. (Imamura et al., Sci. Transl. Med. 9, 2017) La atrofia multisistémica (MSA) es una enfermedad neurodegenerativa rara y rápidamente progresiva sin ningún tratamiento actual. En MSA hay acumulación de α -sinucleína en las neuronas y oligodendrocitos de la sustancia negra, cuerpo estriado, estructuras olivopontocerebelosas y médula espinal. (J Neural Transm Vienna Austria 1996. 2016;123(6))

40

La administración del inhibidor de tirosina cinasa nilotinib disminuye la actividad de c-abl y mejora la depuración autofágica de α -sinucleína en modelos de transferencia génica transgénica y lentiviral. La activación de c-abl en el prosencéfalo de ratón induce neurodegeneración en el hipocampo y cuerpo estriado. Por lo tanto, un incremento en la actividad de c-abl mediante la fosforilación se puede asociar con la patología de α -sinucleína detectada en la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas. (Hum Mol Genet. 2013 Aug 15).

50

c-abl es una posible diana terapéutica para α -sinucleinopatía, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, ALS, demencia con cuerpos de Lewy y MSA.

WO 2010/008847 describe compuestos que tienen un núcleo heterobocíclico, tal como benzotiazol, sustituido con una porción que contiene amida, tal como acetamido, para tratar cáncer.

55

KR 2014 0107153 A describe un derivado de indol y una composición inhibidora de cinasa Abl que incluye lo mismo. WO 2010/144909 A1 describe compuestos heterocíclicos fusionados y sus usos.

60 Divulgación de la invención

Problema técnico

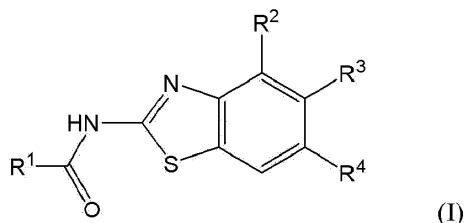
65 Por lo tanto, un objeto de la presente divulgación es proporcionar un compuesto que tenga actividad inhibidora de cinasa c-ab1, una composición que comprenda el compuesto, una composición farmacéutica que comprenda el compuesto como un agente efectivo y usos médicos del mismo para tratar o prevenir trastornos neurodegenerativos. Otro objeto de la

presente divulgación es proporcionar un método para tratar o mejorar trastornos neurodegenerativos que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tratamiento, mejora o prevención de trastornos neurodegenerativos un compuesto que tiene actividad inhibidora de cinasa c-ab1 de acuerdo con la presente divulgación.

5 Solución al problema

Sumario

10 La presente divulgación proporciona un compuesto que tiene actividad inhibidora de cinasa c-abl, una composición que comprende el compuesto y un método útil para tratar una enfermedad neurodegenerativa. En una realización, el compuesto es un compuesto de la fórmula (I):



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

R¹ es ciclopropilo, donde R¹ se sustituye con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo, hidroxialquilo y haloalquilo,

R² y R³ son independientemente -H, halo, alquilo, alcoxi, -CF₃ o -OCF₃,

20 R⁴ es arilo, heteroarilo monocíclico, cicloalquilo, o heterociclilo, donde R⁴ se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, hidroxialquilo, trimetilsililetoximetilo, -NO₂, -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -OR_a, -CN, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)R_a, -OC(=O)OR_a, -OC(=O)NR_aR_b, -SR_a, azetidino, oxetanilo, tetrahydrofurano, furano, pirrolidino, pirrolilo, pirazolo, tiofenilo, imidazolo, oxazolo, isoxazolo, tiazolo, furazano, oxadiazolo, tiadiazolo, fenilo, tetrahidropirano, pirano, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, y

25 R_a y R_b son independientemente -H, halo, amino, alquilo o haloalquilo.

En otra realización, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

30 En aun otra realización, la presente divulgación proporciona uno o más compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en una cantidad terapéuticamente efectiva, para uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo en un sujeto.

35 Descripción detallada

La siguiente descripción es de naturaleza meramente de ejemplo y no se propone que limite la presente divulgación, aplicación o usos.

40 Definiciones

Los términos genéricos usados en la presente divulgación se definen en la presente para mayor claridad.

Esta especificación usa los términos “sustituyente”, “radical”, “grupo”, “porción” y “fragmento” indistintamente.

45 Como se usa en la presente, el término “alqueno” se refiere a un grupo hidrocarbonilo recto o ramificado con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, sp². En una realización, el alqueno tiene de 2 a 12 átomos de carbono. En algunas realizaciones, alqueno es un grupo alqueno de C₂-C₁₀ o un grupo alqueno de C₂-C₆. Los ejemplos de grupo alqueno incluyen, pero no se limitan a, etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇) y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

Como se usa en la presente, el término “alcoxi” es RO- donde R es alquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi y propoxi.

55 Como se usa en la presente, el término “alcoxialquilo” se refiere a una porción de alquilo sustituida con un grupo alcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxialquilo incluyen metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo y etoxietilo.

Como se usa en la presente, el término “alcoxycarbonilo” es ROC(O)-, donde R es un grupo alquilo como se define en la presente. En diferentes realizaciones, R es un grupo alquilo de C₁-C₁₀ o un grupo alquilo de C₁-C₆.

Como se usa en la presente, el término “alquilo” se refiere a un grupo hidrocarbonilo de cadena recta o ramificada. En una realización, alquilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono. En algunas realizaciones, alquilo es un grupo alquilo de C₁-C₁₀ o un grupo alquilo de C₁-C₆. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo. “Alquilo inferior” significa alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, si se usa el término “C₁-C₆”, significa que el número de átomos de carbono es de 1 a 6. Por ejemplo, alquilo de C₁-C₆ significa un alquilo cuyo número de carbonos es cualquier número entero de 1 a 6.

Como se usa en la presente, el término “alquilamino” se refiere a un grupo amino sustituido con uno o más grupos alquilo. “N-(alquil)amino” es RNH- y “N,N-(alquil)₂amino” es R₂N-, donde los grupos R son alquilo como se define en la presente y son los mismos o diferentes. En diferentes realizaciones, R es un grupo alquilo de C₁-C₁₀ o un grupo alquilo de C₁-C₆. Los ejemplos de grupos alquilamino incluyen metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino y metiletilamino.

Como se usa en la presente, el término “alquilaminoalquilo” se refiere a una porción de alquilo sustituida con un grupo alquilamino, donde alquilamino es como se define en la presente. Los ejemplos de grupos alquil-aminoalquilo incluyen metilaminometilo y etilaminometilo.

Como se usa en la presente, el término “alquinilo” se refiere a un grupo de cadena de carbono recta o ramificada con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono, sp. En una realización, alquinilo tiene de 2 a 12 átomos de carbono. En algunas realizaciones, alquinilo es un grupo alquinilo de C₂-C₁₀ o un grupo alquinilo de C₂-C₆. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen acetilénico (-C≡CH) y propargilo (-CH₂C≡CH).

Como se usa en la presente, el término “arilo” se refiere a cualquier anillo de carbono monocíclico o bicíclico de hasta 7 átomos en cada anillo, donde al menos un anillo es aromático, o un sistema de anillo aromático de 5 a 14 átomos de carbono que incluye un grupo aromático carbocíclico fusionado con un grupo cicloalquilo de 5 o 6 miembros. Los ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, tolilo, xililo, naftilo, tetrahidronaftilo, antraceno, fluorenilo, indenilo, azuleno e indanilo. Un grupo aromático carbocíclico se puede no sustituir o sustituir opcionalmente.

Como se usa en la presente, el término “cicloalquilo” es un grupo hidrocarbilo que contiene al menos una estructura de anillo saturada o parcialmente insaturada, y unido mediante un carbono de anillo. En diferentes realizaciones, se refiere a una porción cíclica de C₃-C₁₂ saturada o parcialmente insaturada, ejemplos de lo cual incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. “Cicloalquiloxi” es RO-, donde R es cicloalquilo.

Como se usa en la presente, los términos “halógeno” y “halo” se refieren a cloro (-Cl), bromo (-Br), fluoro (-F) o yodo (-I). “Haloalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos halo y los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, -OCF₃, -OCHF₂ y -OCH₂F. “Haloalcoxialquilo” se refiere a una porción de alquilo sustituida con un grupo haloalcoxi, donde haloalcoxi es como se define en la presente. Los ejemplos de grupos haloalcoxialquilo incluyen trifluorometoximetilo, trifluoroetoximetilo y trifluorometoxietilo. “Haloalquilo” se refiere a una porción de alquilo sustituida con uno o más grupos halo. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen -CF₃ y -CHF₂.

Como se usa en la presente, el término “heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 14 carbonos (en algunas realizaciones, 2 a 10 carbonos) en la cadena, uno o más de los cuales se ha reemplazado por un heteroátomo seleccionado de S, O, P y N. Los heteroalquilos de ejemplo incluyen alquil éteres, alquilaminas secundarias y terciarias, amidas, sulfuros de alquilo y similares.

Como se usa en la presente, el término “heterociclilo” se refiere a un grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 2 a 14 átomos de carbono de anillo y, además de los átomos de carbono de anillo, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de P, N, O y S. En diferentes realizaciones, el grupo heterocíclico se une a otra porción a través del carbono o a través de un heteroátomo, y se sustituye opcionalmente en el carbono o un heteroátomo. Los ejemplos de heterociclilo incluyen azetidino, indolino, oxetano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, tetrahidroisoquinolino, azetidino, 1,4-dioxano, hexahidroazepino, piperazino, piperidino, pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, dihidrobenzimidazolo, dihidrobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofurano, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolino, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidino, metilendioxibenzoilo, tetrahidrofurano y tetrahidrotienilo, y N-óxidos de los mismos. “Heterociclioxi” es RO-, donde R es heterociclilo. “Heterocicliitio” es RS-, donde R es heterociclilo.

Como se usa en la presente, el término “heterociclilo de 3 o 4 miembros” se refiere a un anillo monocíclico que tiene 3 o 4 átomos de anillo donde al menos un átomo de anillo es un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S. Los ejemplos no limitantes de heterociclilo de 3 o 4 miembros incluyen aziridino, 2H-azirino, oxirano, tiirano, azetidino, 2,3-dihidroazetilo, azetilo, 1,3-diazetidino, oxetano, 2H-oxetilo, tietano y 2H-tietilo.

Como se usa en la presente, el término “heteroarilo” se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene hasta 7 átomos en cada anillo, donde al menos un anillo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S. Los ejemplos no limitantes de heteroarilo incluyen piridilo, tienilo, furanilo, pirimidilo, imidazolilo, piranilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolo, pirrolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, benzotienilo, indolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, bencimidazolilo, isoindolilo, benzotriazolilo, purinilo, tianafenilo y pirazinilo. La unión de heteroarilo puede presentarse mediante un anillo aromático o, si el heteroarilo es bicíclico o tricíclico y uno de los anillos no es aromático o no contiene heteroátomos, a través de un anillo no aromático o un anillo que no contiene heteroátomos. También se entiende que “heteroarilo” incluye el derivado de N-óxido de cualquier heteroarilo que contiene nitrógeno. “Heteroariloxi” es RO-, donde R es heteroarilo.

Como se usa en la presente, el término “hidroxialcoxi” se refiere a un grupo alcoxi sustituido con un grupo hidroxilo (-OH), donde alcoxi es como se define en la presente. Un ejemplo de hidroxialcoxi es hidroxietoxi.

Como se usa en la presente, el término “hidroxialquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo de C₁-C₁₀ monovalente lineal o ramificado sustituido con al menos un grupo hidroxilo y los ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo.

Como se usa en la presente, el término “farmacéuticamente aceptable” significa adecuado para uso en preparaciones farmacéuticas, en general consideradas como seguras para uso, oficialmente aprobadas por una agencia reguladora de un gobierno nacional o estatal para uso, o listadas en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea en general reconocida para uso en animales, y más particularmente en humanos.

Como se usa en la presente, el término “portador farmacéuticamente aceptable” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador, u otro ingrediente que es farmacéuticamente aceptable y con el cual se administra un compuesto de la invención.

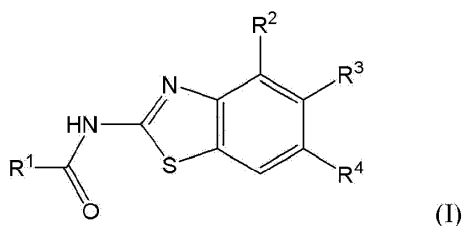
Como se usa en la presente, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal que puede mejorar la actividad farmacológica deseada. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos, sales metálicas y sales de amina. Los ejemplos de sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Ejemplos de sales de adición de ácido formadas con ácidos orgánicos tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido o-(4-hidroxi-benzoil)-benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietano-sulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metil-biciclo[2.2.2]oct-2-en-1-carboxílico, ácido gluco-heptónico, ácido 4,4'-metilenbis(3-hidroxi-2-naftoico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxi-naftoico, ácido salicílico, ácido esteárico y ácido mucónico. Los ejemplos de sales metálicas incluyen sales con iones de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, hierro y zinc. Los ejemplos de sales de amina incluyen sales con amoníaco y bases nitrogenadas orgánicas suficientemente fuertes para formar sales con ácidos carboxílicos.

Como se usa en la presente, el término “sustituido” significa cualquiera de los grupos anteriores (es decir, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo o cicloalquilo) donde al menos un átomo de hidrógeno de la porción que se sustituye se reemplaza con un sustituyente. En una realización, cada átomo de carbono del grupo que se sustituye, se sustituye con no más de dos sustituyentes. En otra realización, cada átomo de carbono del grupo que se sustituye, se sustituye con no más de un sustituyente. En el caso de un cetosustituyente, dos átomos de hidrógeno se reemplazan con un oxígeno que se une al carbono mediante un doble enlace. A menos que se defina específicamente, los sustituyentes incluyen halógeno, hidroxilo, alquilo (inferior), haloalquilo, mono- o di-alquilamino, arilo, heterociclo, -NO₂, B(OH)₂, BPin, -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -NR_aSO₂R_b, -OR_a, -CN, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)R_a, -OC(=O)OR_a, -OC(=O)NR_aR_b, -NR_aSO₂R_b, -PO₃R_a, -PO(OR_a)(OR_b), -SO₂R_a, -S(O)R_a, -SO(N)R_a (por ejemplo, sulfoximina), -(R_a)S=NR_b (por ejemplo, sulfilimina) y -SR_a, donde R_a y R_b son iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, halógeno, amino, alquilo, haloalquilo, arilo o heterociclo, o donde R_a y R_b tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un heterociclo. R_a y R_b pueden estar en plural con base en los átomos a los cuales se unen.

Como se usa en la presente, el término “cantidad terapéuticamente efectiva” significa que cuando se aplica a un compuesto de la invención se propone que denote una cantidad del compuesto que es suficiente para mejorar, paliar, estabilizar, revertir, desacelerar o retrasar la progresión de un trastorno o estado de enfermedad, o de un síntoma del trastorno o enfermedad. En una realización, el método de la presente invención proporciona administración de combinaciones de compuestos. En estos casos, la “cantidad terapéuticamente efectiva” es la cantidad de un compuesto de la presente invención en la combinación suficiente para provocar el efecto biológico propuesto.

Como se usa en la presente, el término “tratamiento” o “tratar” como se usa en la presente significa mejorar o revertir el

- progreso o severidad de una enfermedad o trastorno, o mejorar o revertir uno o más síntomas o efectos secundarios de esta enfermedad o trastorno. "Tratamiento" o "tratar", como se usa en la presente, también significa inhibir o bloquear, como en retardar, detener, restringir, impedir u obstruir, el progreso de un sistema, condición o estado de una enfermedad o trastorno. Para propósitos de esta invención, "tratamiento" o "tratar" significa además un enfoque para obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados, donde "resultados clínicos beneficiosos o deseados" incluyen, sin limitación, alivio de un síntoma, disminución del grado de un trastorno o enfermedad, estado de trastorno o enfermedad estabilizada (es decir, no empeoramiento), retraso o desaceleración de un estado de trastorno o enfermedad, mejora o paliación de un estado de trastorno o enfermedad y remisión de una enfermedad o trastorno, ya sea parcial o total.
- En otra realización, los compuestos de la fórmula (I) se usan para modular la actividad de una proteína cinasa c-abl.
- Como se usa en la presente, el término "modular" o "modulación" se refiere a la alteración de la actividad catalítica de una proteína cinasa. En particular, la modulación se refiere a la activación o inhibición de la actividad catalítica de una proteína cinasa, dependiendo de la concentración del compuesto o sal a la cual se expone la proteína cinasa o más preferentemente, la inhibición de la actividad catalítica de una proteína cinasa. El término "actividad catalítica", como se usa en la presente, se refiere a la tasa de fosforilación de tirosina, serina o treonina bajo la influencia, directa o indirecta, de una proteína cinasa.
- Las tres clases principales por las que se clasifican los inhibidores farmacológicos de la actividad cinasa son (1) inhibidores competitivos de ATP tipo I, o "DFG-in", que compiten directamente con ATP en el sitio de unión a ATP (es decir, inhibidor dual SRc ABL dasatinib, (2) inhibidores competitivos de ATP tipo II, o "DFG-out", que, además de unirse al sitio de unión a ATP también se acoplan a un sitio de unión hidrófobo adyacente que solo es accesible cuando la cinasa está en una configuración inactivada (es decir, el bucle de activación se orienta en una conformación que bloquearía la unión al sustrato) (es decir, imatinib, nilotinib), y (3) inhibidores competitivos no de ATP que se unen en sitios fuera del sitio de unión a ATP que afectan la actividad de la cinasa (es decir, GNF-2).
- Como se usa en la presente, la frase "compuestos" de esta/la divulgación incluye cualquier compuestos de la fórmula (I), así como clatratos, hidratos, solvatos o polimorfos de los mismos. E, incluso si el término "compuestos de la divulgación" no menciona su sal farmacéuticamente aceptable, el término incluye sales de los mismos. En una realización, los compuestos de esta divulgación incluyen compuestos estereoquímicamente puros, por ejemplo, aquellos sustancialmente libres (por ejemplo, más de 85 % ee, más de 90 % ee, más de 95 % ee, más de 97 % ee o más de 99 % ee) de otros estereoisómeros. Es decir, si los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la presente divulgación o sales de los mismos son isómeros tautoméricos y/o estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos e isómeros conformacionales), estos isómeros aislados y sus mezclas también se incluyen en el alcance de esta divulgación. Si los compuestos de la presente divulgación o sales de los mismos tienen un carbono asimétrico en sus estructuras, sus isómeros ópticos activos y sus mezclas racémicas también se incluyen en el alcance de esta divulgación.
- Como se usa en la presente, el término "polimorfo" se refiere a formas cristalinas sólidas de un compuesto de esta divulgación o complejo del mismo. Diferentes polimorfos del mismo compuesto pueden exhibir diferentes propiedades físicas, químicas y/o espectroscópicas. Las diferentes propiedades físicas incluyen, pero no se limitan a, estabilidad (por ejemplo, al calor o luz), compresibilidad y densidad (importante en la formulación y fabricación de producto) y tasas de disolución (que pueden afectar la biodisponibilidad). Las diferencias en la estabilidad pueden resultar de cambios en la reactividad química (por ejemplo, oxidación diferencial, de modo que una forma de dosis se decolora más rápidamente cuando se compone de un polimorfo que cuando se compone de otro polimorfo) o características mecánicas (por ejemplo, tabletas se desmoronan durante el almacenamiento conforme un polimorfo cinéticamente favorecido se convierte en polimorfo termodinámicamente más estable) o ambos (por ejemplo, tabletas de un polimorfo son más susceptibles a la descomposición a alta humedad). Diferentes propiedades físicas de los polimorfos pueden afectar su procesamiento. Por ejemplo, puede ser más probable que un polimorfo forme solvatos o puede ser más difícil de filtrar o lavar libre de impurezas que otro debido, por ejemplo, a la forma o distribución de tamaño de las partículas del mismo.
- Como se usa en la presente, el término "solvato" significa un compuesto o su sal de acuerdo con esta divulgación que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un solvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Los solventes preferidos son volátiles, no tóxicos y/o aceptables para administración a humanos en cantidades traza.
- Como se usa en la presente, el término "hidrato" significa un compuesto o su sal de acuerdo con esta divulgación que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.
- Como se usa en la presente, el término "clatrato" significa un compuesto o su sal en forma de una red cristalina que contiene espacios (por ejemplo, canales) que tienen una molécula huésped (por ejemplo, un solvente o agua) atrapada dentro.
- Compuestos de la presente divulgación
- La presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

- 5 R^1 es ciclopropilo, donde R^1 se sustituye con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo y monoalquilaminoalquilo,
 R^2 y R^3 son independientemente -H, halo, alquilo, alcoxi, $-\text{CF}_3$ o $-\text{OCF}_3$,
 R^4 es arilo, heteroarilo monocíclico, cicloalquilo, o heterociclilo, donde R^4 se sustituye opcionalmente con uno o más
 10 grupos seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, hidroxialquilo, trimetilsililetoximetilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-\text{OR}_a$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{SR}_a$, azetidino, oxetano, tetrahidrofuranilo, furanilo, pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furazanilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, fenilo, tetrahidropiranilo, piranilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, y
 15 R_a y R_b son independientemente -H, halo, amino, alquilo o haloalquilo.

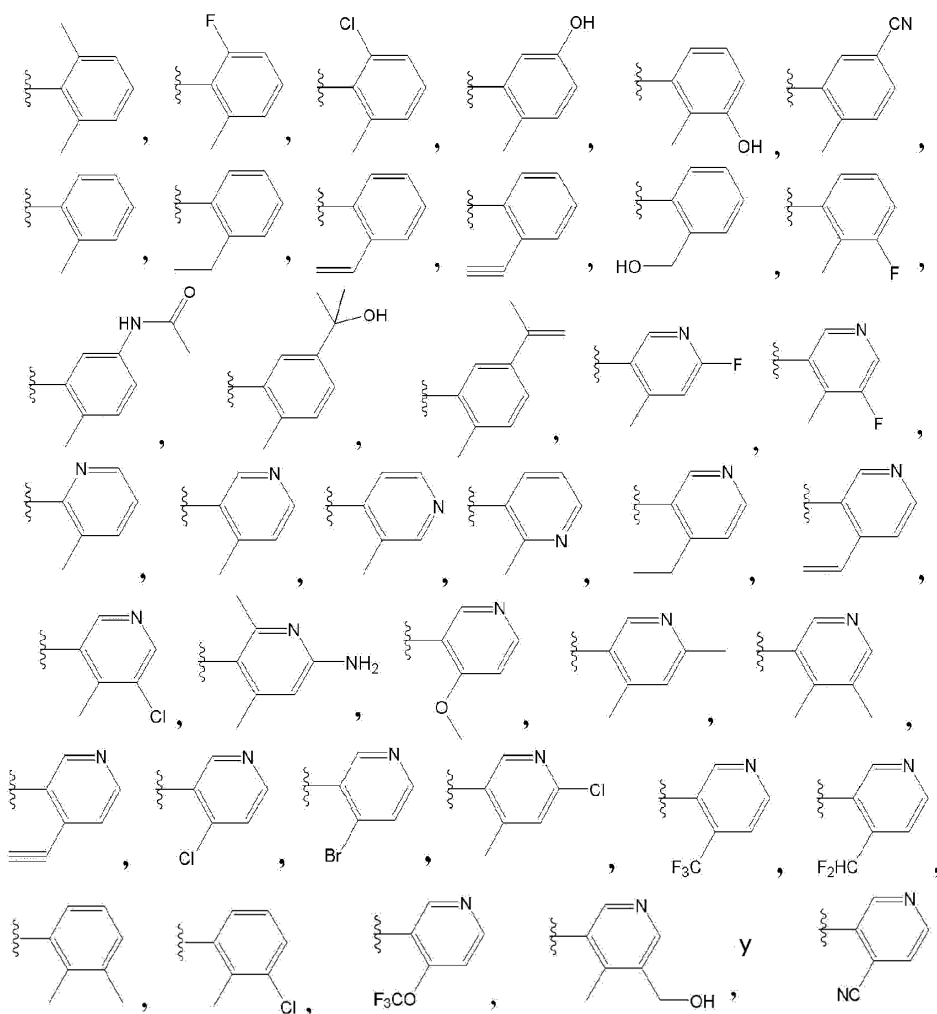
En algunas realizaciones, R^1 es ciclopropilo, donde R^1 se sustituye con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$, hidroxialquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$ y haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$; R^2 y R^3 son independientemente -H, halo, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{CF}_3$ o $-\text{OCF}_3$; R^4 es arilo, heteroarilo monocíclico, cicloalquilo o heterociclilo, donde
 20 R^4 se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$, alqueno de $\text{C}_2\text{-C}_3$, alquino de $\text{C}_2\text{-C}_3$, haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$, mono-alquilamino de $\text{C}_1\text{-C}_3$, di-alquilamino de $\text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-\text{OR}_a$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{SR}_a$, azetidino, oxetano, tetrahidrofuranilo, furanilo, pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furazanilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, fenilo, tetrahidropiranilo, piranilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, y R_a y R_b son independientemente -H, halo, amino, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$ o haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$.

En realizaciones particulares, R^1 es fluorociclopropilo, hidroxiciclopropilo, hidroximetilciclopropilo, difluorociclopropilo, metilaminometilciclopropilo.

En otras realizaciones particulado, R^1 es fluorociclopropilo.

En algunas realizaciones, R^2 y R^3 son independientemente -H, metilo o fluoro.

35 En algunas realizaciones, R^4 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazolilo, tiofenilo o isotiazolilo, donde R^4 se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo, alqueno, alquino, hidroxialquilo, amino, ciano, acetilo, hidroxilo y haloalquilo. En realizaciones particulares, R^4 es fluoro-metilfenilo, cloro-metilfenilo, dimetilfenilo, acetamido-metilfenilo, hidroxil-metilfenilo, hidroxipropanil-metilfenilo, metil-propenilfenilo, metil-piridinilfenilo, metil-pirrolilfenilo, metil-tiazolilfenilo, imidazolil-metilfenilo, ciano-metilfenilo, metil-pirazolilfenilo, etinil-metilfenilo, metilpiridinilo, fluoro-metil-metilaminofenilo, dimetilpiridinilo, fluoro-metilpiridinilo, fluorometil-metilpiridinilo, cianopiridinilo, trifluorometil-metilpiridinilo, hidroximetilpiridinilo, hidroximetil-metilpiridinilo, hidroxietil-metilpiridinilo, cloro-metilpiridinilo, aminopiridinilo, acetil-metilpiridinilo, amino-dimetilpiridinilo, hidroxietil-metilpiridinilo, metilpirimidinilo, dimetilpirimidinilo, trifluorometilpirimidinilo, pirazolilo, metiltiazolilo, metil-tetrahidropiranilo, metilpirazolilo, metilisotiazolilo, cloro-metilisotiazolilo, dimetiltiazolilo. En realizaciones particulares, R^4 es fluoro-metilfenilo, cloro-metilfenilo, bimetilfenilo, acetamido-metilfenilo, hidroxil-metilfenilo, metil-propenilfenilo, etinil-metilfenilo, fluoro-metil-metilaminofenilo, metil-pirrolilfenilo, metil-tiazolilfenilo, ciano-metilfenilo, imidazolil-metilfenilo, metilpiridinilo, cloro-metilpiridinilo, fluoro-metilpiridinilo, fluorometil-metilpiridinilo, bimetilpiridinilo, aminopiridinilo, amino-dimetilpiridinilo, metoxipiridinilo, acetil-metilpiridinilo, hidroximetilpiridinilo, hidroximetil-metilpiridinilo, hidroxietil-metilpiridinilo, cianopiridinilo, trifluorometilpiridinilo, metiltiofenilo, metilpirimidinilo, dimetilpirimidinilo, pirazolilo, metilpirazolilo, metilpirrolilo, metilisotiazolilo, dimetilisotiazolilo. En realizaciones particulares, R^4 es piridinilo o fenilo que tiene una o más
 50 sustituciones seleccionadas del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalquilo, ciano, amino, alcoxi y haloalcoxi. En algunas realizaciones particulares, R^4 se selecciona del grupo que consiste en:



5

10

15

En algunas realizaciones, R¹ es fluorociclopropilo, difluorociclopropilo; R² y R³ son independientemente -H, metilo o fluoro; y R⁴ es fluoro-metilfenilo, cloro-metilfenilo, bimetilfenilo, acetamido-metilfenilo, hidroxil-metilfenilo, metil-propenilfenilo, etinil-metilfenilo, fluoro-metil-metilaminofenilo, metil-pirrolilfenilo, metil-tiazolilfenilo, ciano-metilfenilo, imidazolil-metilfenilo, metilpiridinilo, cloro-metilpiridinilo, fluoro-metilpiridinilo, fluorometil-metilpiridinilo, bimetilpiridinilo, aminopiridinilo, aminodimetilpiridinilo, metoxipiridinilo, acetil-metilpiridinilo, hidroximetil-metilpiridinilo, hidroximetil-metilpiridinilo, hidroxietil-metilpiridinilo, cianopiridinilo, trifluorometilpiridinilo, metiltiofenilo, metilpirimidinilo, dimetilpirimidinilo, pirazolilo, metilpirazolilo, metilpirrolilo, metilisotiazolilo, dimetilisotiazolilo.

20

25

Los inventores habían sintetizado y evaluado lotes de compuestos para encontrar compuestos que tienen buena actividad de inhibición de c-abl y alta selectividad contra c-abl, teniendo de este modo buen efecto contra la enfermedad neurodegenerativa.

30

35

En más detalle, los compuestos en los cuales R¹ y benzotiazol se conectan por -SO-NH-, -C(O)O-NH- o -NH-CO-NH-, no -CO-NH- de acuerdo con la presente divulgación, no muestran buena eficacia. Cuando R¹ no es cicloalquilo de C₃-C₄, los compuestos muestran propiedad farmacocinética o actividad intrínseca deficiente, que conduce a eficacia deficiente. Cuando el sustituyente del cicloalquilo de R¹ es Br o Cl, puede crear un material relativamente tóxico por bioconjugación con un nucleófilo reactivo tal como glutatión.

Cuando R² o R³ es voluminoso, por ejemplo, arilo, estos compuestos muestran IC₅₀ menos favorable. En particular, los compuestos donde R³ es hidrógeno son más preferibles a este respecto. Cuando el sustituyente arilo o ciclilo de R³ es demasiado voluminoso, también incrementa la IC₅₀ para la cinasa c-abl.

Cuando el sustituyente de R⁴ comprende -NHSO₂- y así sucesivamente, estos compuestos muestran mala eficacia y baja permeabilidad de la barrera hematoencefálica. En caso de que el anillo de cicloilo de R⁴ sea un indol monociclo o biciclo, su orto-posición preferentemente tiene CH₃, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, metoxi, etilo, ciclopropilo, acetilénico o vinilo. Incluso si su orto-posición no tiene este grupo, la fuente de enlaces de hidrógeno de la meta-posición puede mantener buena actividad incluso sin este sustituyente en la orto-posición. Preferentemente, en caso de que el anillo de cicloilo de R⁴ sea un indol monociclo o biciclo, su orto-posición preferentemente tiene CH₃, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, metoxi, etilo,

ciclopropilo, acetilénico o vinilo, y su meta y/o para-posición tiene una fuente de enlaces de hidrógeno tal como -OH, -NH o F.

En algunas realizaciones, R¹ es fluorociclopropilo y los ejemplos no limitantes incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

- 2=fluoro-N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- N-(6-(2-cloro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
- N-(6-(2,6-dimetilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
- 10 2-fluoro-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(prop-1-en-2-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- N-(6-(2-cloro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
- N-(6-(2,4-dimetilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
- 15 2-fluoro-N-(6-(5-hidroxi-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(5-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(3-hidroxi-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- N-(6-(6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 20 2-fluoro-N-(6-(2-fluoro-6-metil-3-(metilamino)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(4-metoxipiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(3-metoxipiridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(4-metilpirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- N-(6-(6-acetil-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
- 25 N-(6-(4,6-dimetilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
- N-(6-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(4-(hidroximetil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(6-(hidroximetil)-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 30 2-fluoro-N-(6-(6-(1-hidroxietil)-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- N-(6-(1H-pirazol-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(piridin-2-iletinil)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 35 2-fluoro-N-(6-(5-(hidroximetil)-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(4-fluoro-6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(4-fluoro-6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(5-metiltiazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- N-(6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
- 40 N-(6-(5-etil-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
- N-(6-(4-cloropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
- N-(6-(4-cianopiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 45 2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(1H-pirrol-3-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(tiazol-2-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- N-(6-(5-ciano-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(4-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(4-metil-1H-pirazol-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 50 2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(1H-pirrol-2-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(1H-pirazol-3-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(3-metilisotiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- N-(6-(4-cloro-3-metilisotiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
- N-(6-(3,4-dimetilisotiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
- 55 N-(6-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(6-(fluorometil)-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(5-fluoro-6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 60 2-fluoro-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(2-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(3-metilpiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(3-metilpiridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 65 N-(6-(4-etilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
- 2-fluoro-N-(6-(4-vinilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;

- N-(6-(4-etilpiridina-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 N-(6-(4-bromopiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(4-(trifluorometoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 N-(6-(4-(difluorometil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 5 N-(6-(5-cloro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 N-(6-(4,5-dimetilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(o-tolil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 N-(6-(2-etilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(2-vinilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 10 N-(6-(2-etilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 N-(6-(2-bromofenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(2-metoxifenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(2-(trifluorometoxi)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 N-(6-(2-(trifluorometil)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 15 N-(6-(2-(difluorometil)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(2-(hidroximetil)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(3-fluoro-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 N-(6-(3-cloro-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 N-(6-(2,3-dimetilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 20 N-(4-cloro-6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(4-metoxi-6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(4-metil-6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 N-(5-cloro-6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 25 2-fluoro-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)-5-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(5-metoxi-6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(5-metil-6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 N-(6-(1H-imidazol-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(4-metil-1H-imidazol-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 30 N-(6-(1H-imidazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(2-metil-1H-imidazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(3-metilpirazin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(4-metiloxazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(3-metil-1H-pirrol-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 35 2-fluoro-N-(6-(4-metilpiridazin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(5-metilpiridazin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida.

En algunas realizaciones, R¹ es hidroximetilciclopropilo y los ejemplos no limitantes incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

- 2-(hidroximetil)-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-(hidroximetil)ciclopropan-1-carboxamida;
 N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-(hidroximetil)ciclopropan-1-carboxamida;
 N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-(hidroximetil)ciclopropan-1-carboxamida;
 45 N-(6-(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-(hidroximetil)ciclopropan-1-carboxamida.

En algunas realizaciones, R¹ es hidroxiciclopropilo o difluorociclopropilo y los ejemplos no limitantes incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

- 50 2-hidroxi-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 2-hidroxi-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 2,2-difluoro-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 2,2-difluoro-N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida; y
 2,2-difluoro-N-(6-(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida.

En una realización particular, el compuesto de esta divulgación se selecciona del grupo que consiste en:

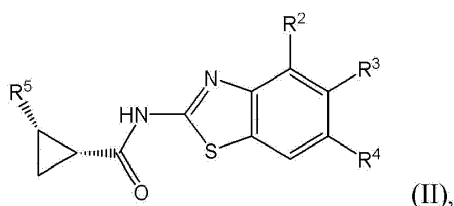
- 2-fluoro-N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 N-(6-(2-cloro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 60 N-(6-(2,6-dimetilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 2-(hidroximetil)-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 N-(6-(2-cloro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 65 N-(6-(2,4-dimetilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(5-hidroxi-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;

- 2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(prop-1-en-2-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(3-hidroxi-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 N-(6-(6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 2,2-difluoro-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 5 2,2-difluoro-N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(2-fluoro-6-metil-3-(metilamino)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 2,2-difluoro-N-(6-(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(4-metoxipiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(3-metoxipiridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 10 N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-(hidroximetil)ciclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(4-metilpirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 N-(6-(6-acetil-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-(hidroximetil)ciclopropan-1-carboxamida;
 N-(6-(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-(hidroximetil)ciclopropan-1-carboxamida;
 15 N-(6-(4,6-dimetilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 N-(6-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(4-(hidroximetil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(6-(hidroximetil)-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(6-(1-hidroxietil)-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 20 2-fluoro-N-(6-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 N-(6-(1H-pirazol-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(5-(hidroximetil)-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(4-fluoro-6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 25 2-fluoro-N-(6-(5-metiltiazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 N-(6-(5-etil-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 N-(6-(4-cloropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 N-(6-(4-cianopiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 30 2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(1H-pirrol-3-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(tiazol-2-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 N-(6-(5-ciano-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(4-metil-1H-pirazol-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(1H-pirrol-2-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 35 2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(1H-pirazol-3-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(3-metilisotiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 N-(6-(3,4-dimetilisotiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 N-(6-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 2-fluoro-N-(6-(6-(fluorometil)-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 40 2-fluoro-N-(6-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida; y
 2-fluoro-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida.

En algunas realizaciones particulares, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 45 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-carboxamida; y
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida.

- 50 En la presente se abarcan, cuando corresponda, isómeros permisibles tal como tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros, atropisómeros, isómeros configuracionales de dobles enlaces (E- y/o Z-), configuraciones cis y trans en patrones de sustitución de anillo y variantes isotópicas. En diferentes realizaciones, el compuesto es un compuesto de la fórmula (II):



55

donde R², R³ y R⁴ son como se definió anteriormente, y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo de C₁-C₃, hidroxialquilo de C₁-C₃ y haloalquilo de C₁-C₃. En realizaciones particulares, R⁴ es fluoro-metilfenilo, cloro-metilfenilo, bimetilfenilo, acetamido-metilfenilo, hidroxil-metilfenilo, metil-propenilfenilo, etinil-metilfenilo, fluoro-metil-metilaminofenilo,

metil-pirrolilfenilo, metil-tiazolilfenilo, ciano-metilfenilo, imidazolil-metilfenilo, metilpiridinilo, cloro-metilpiridinilo, fluoro-metilpiridinilo, fluorometil-metilpiridinilo, bimetilpiridinilo, aminopiridinilo, amino-dimetilpiridinilo, metoxipiridinilo, acetil-metilpiridinilo, hidroximetilpiridinilo, hidroximetil-metilpiridinilo, hidroxietil-metilpiridinilo, cianopiridinilo, trifluorometilpiridinilo, metiltiofenilo, metilpirimidinilo, dimetilpirimidinilo, pirazolilo, metilpirazolilo, metilpirrolilo, metilisotiazolilo, dimetilisotiazolilo.

Los ejemplos no limitantes de los compuestos de la presente divulgación incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

- 10 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-N-(6-(2-cloro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-N-(6-(2,6-dimetilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 15 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(prop-1-en-2-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-N-(6-(2-cloro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-N-(6-(2,4-dimetilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(5-hidroxi-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 20 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(3-hidroxi-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-N-(6-(6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metoxipiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(3-metiltiofen-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metilpirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 25 (1S,2S)-N-(6-(6-acetil-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-N-(6-(4,6-dimetilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-N-(6-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-(hidroximetil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 30 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(6-(hidroximetil)-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(6-(1-hidroxietil)-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-N-(6-(1H-pirazol-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 35 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(5-(hidroximetil)-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-2-fluoro-N-(4-fluoro-6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-2-fluoro-N-(4-fluoro-6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(5-metiltiazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-N-(6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
- 40 (1S,2S)-N-(6-(5-etinil-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-N-(6-(4-cloropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-N-(6-(4-cianopiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 45 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(1H-pirrol-3-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(tiazol-2-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-N-(6-(5-ciano-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metil-1H-pirazol-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
- 50 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(1H-pirrol-2-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(1H-pirazol-3-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(3-metilisotiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-N-(6-(4-cloro-3-metilisotiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-N-(6-(3,4-dimetilisotiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
- 55 (1S,2S)-N-(6-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(6-(fluorometil)-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-2-fluoro-N-(5-fluoro-6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida; y
(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida.
- 60 Se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno neurodegenerativo que comprende administrar a un sujeto en necesidad de lo mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Es decir, se proporciona un uso médico de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se

usa como un agente efectivo. En una realización, el uso médico es para tratamiento o prevención de la enfermedad o trastorno neurodegenerativo.

Usos médicos y métodos de tratamiento que usan los compuestos de acuerdo con la presente divulgación

La presente divulgación proporciona además métodos para tratar una enfermedad o trastorno neurodegenerativo en un sujeto que tiene o es susceptible de tener esta enfermedad o trastorno, al administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos como se describió anteriormente. En una realización, el tratamiento es tratamiento preventivo. En otra realización, el tratamiento es tratamiento paliativo. En otra realización, el tratamiento es un tratamiento restaurador.

1. Enfermedades o condiciones

El compuesto de la presente divulgación para inhibir la actividad de c-abl es útil para tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno neurodegenerativo. El compuesto se puede usar para inhibir o dificultar la actividad de cinasa c-abl, y para tratar una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, o para prevenir el agravamiento de esta enfermedad. Por lo tanto, la presente divulgación proporciona un método para inhibir o dificultar la actividad de c-abl en una célula, donde la célula se pone en contacto con una cantidad efectiva de un compuesto de la presente divulgación. En una realización, esta célula está presente en un sujeto (por ejemplo, pacientes con Alzheimer). En otra realización, se proporciona un uso médico para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno neurodegenerativo en un sujeto, usando el compuesto de acuerdo con la presente divulgación. El método de la presente divulgación comprende administrar a un sujeto en necesidad de tratamiento o prevención una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de inhibidor de c-abl. La enfermedad o trastorno neurodegenerativo incluye, pero no se limita a, α -sinucleinopatía, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica (MSA), enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

2. Sujetos

Los sujetos adecuados que se van a tratar de acuerdo con la presente divulgación incluyen sujetos mamíferos. Los mamíferos de acuerdo con la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, humanos, caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates y similares, y abarcan mamíferos en el útero. Los sujetos pueden ser de cualquier género y en cualquier etapa de desarrollo. En una realización, el sujeto adecuado que se va a tratar de acuerdo con la presente divulgación es humano.

3. Administración y dosificación

Los compuestos de la presente divulgación se administran en general en una cantidad terapéuticamente efectiva. Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar por cualquier vía adecuada en la forma de una composición farmacéutica adaptada a esta vía, y en una dosis efectiva para el tratamiento propuesto. Una dosis efectiva está habitualmente en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg/día, en dosis individuales o divididas. Dependiendo de la edad, especie y enfermedad o condición que se trata, los niveles de dosis por debajo del límite inferior de este intervalo pueden ser adecuados. En otros casos, se pueden usar dosis aún más grandes sin efectos secundarios dañinos. Las dosis más grandes también se pueden dividir en varias dosis más pequeñas, para administración durante todo el día. Los métodos para determinar dosis adecuadas se conocen bien en la técnica a la cual pertenece la presente divulgación. Por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., 20th ed., 2000, se puede usar.

Composiciones farmacéuticas, formas de dosis y vías de administración

Para el tratamiento de las enfermedades o condiciones referidas anteriormente, los compuestos descritos en la presente o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar como sigue:

Administración oral

Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar de manera oral, incluso por deglución, de tal forma que el compuesto ingrese al tracto gastrointestinal o se absorba en el torrente sanguíneo directamente desde la boca (por ejemplo, administración bucal o sublingual).

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas, líquidas, en gel o en polvo, y tienen una forma de dosis tal como tableta, pastilla, cápsula, gránulo o polvo.

Las composiciones para administración oral se pueden formular como liberación inmediata o modificada, incluida liberación retardada o sostenida, opcionalmente con revestimiento entérico.

Las formulaciones líquidas pueden incluir soluciones, jarabes y suspensiones, que se pueden usar en cápsulas blandas

o duras. Estas formulaciones pueden incluir un portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, celulosa o un aceite. La formulación también puede incluir uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión.

5 En una forma de dosis de tableta, la cantidad de fármaco presente puede ser de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 95 % en peso, más habitualmente de aproximadamente 2 % a aproximadamente 50 % en peso de la forma de dosis. Además, las tabletas pueden contener un desintegrante, que comprende de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 35 % en peso, más habitualmente de aproximadamente 2 % a aproximadamente 25 % de la forma de dosis. Los ejemplos de desintegrantes incluyen, pero no se limitan a, lactosa, almidón, glicolato de almidón de sodio, crospovidona, croscarmelosa de sodio, maltodextrina o mezclas de los mismos.

10 Los lubricantes adecuados, para uso en una tableta, pueden estar presentes en cantidades de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 % en peso, e incluyen, pero no se limitan a, talco, dióxido de silicio, ácido esteárico, estearato de calcio, zinc o magnesio, estearil fumarato de sodio y similares.

15 Los aglutinantes adecuados, para uso en una tableta, incluyen, pero no se limitan a, gelatina, polietilenglicol, azúcares, gomas, almidón, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y similares. Los diluyentes adecuados, para uso en una tableta, incluyen, pero no se limitan a, manitol, xilitol, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina y almidón.

20 Los solubilizantes adecuados, para uso en una tableta, pueden estar presentes en cantidades de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 % en peso, e incluyen, pero no se limitan a, polisorbato, lauril sulfato de sodio, dodecil sulfato de sodio, carbonato de propileno, éter monoetilico de dietilenglicol, dimetil isosorbida, aceite de ricino de polietilenglicol (natural o hidrogenado), HCOR^{MR} (Nikkol), éster oleílico, Gelucire^{MR}, mono/diglicérido de ácido caprílico/caprílico, ésteres de ácidos grasos de sorbitán y Solutol HS^{MR}.

Administración parenteral

30 Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, músculo u órganos internos. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenosa, intramuscular, subcutánea intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intracraneal y similares. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores (incluidos inyectores con aguja y sin aguja) y métodos de infusión.

35 Las composiciones para administración parenteral se pueden formular como liberación inmediata o modificada, incluida liberación retardada o sostenida. La mayoría de las formulaciones parenterales son soluciones acuosas que contienen excipientes, incluidas sales, agentes amortiguadores y agentes isotónicos. Las formulaciones parenterales también se pueden preparar en una forma deshidratada (por ejemplo, por liofilización) o como soluciones no acuosas estériles. Estas formulaciones se pueden usar con un vehículo adecuado, tal como agua estéril. También se pueden usar agentes intensificadores de solubilidad en la preparación de soluciones parenterales.

Administración transdérmica

45 Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar de manera tópica a la piel o de manera transdérmica. Las formulaciones para esta administración tópica pueden incluir lociones, soluciones, cremas, geles, hidrogeles, ungüentos, espumas, implantes, parches y similares. Los portadores farmacéuticamente aceptables para las formulaciones de administración tópica pueden incluir agua, alcohol, aceite mineral, glicerina, polietilenglicol y similares. La administración tópica o transdérmica también se puede realizar por electroporación, iontoforesis, fonoforesis y similares.

50 Las composiciones para administración tópica se pueden formular como liberación inmediata o modificada, incluida liberación retardada o sostenida.

Terapia combinada

55 Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación puede contener uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, para incrementar la eficacia o disminuir los efectos secundarios. En algunas realizaciones, por consiguiente, una composición farmacéutica contiene además uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de principios activos útiles para tratar o inhibir enfermedades mediadas directa o indirectamente por cinasa c-abl. Los ejemplos de estos principios activos son, sin limitación, agentes para tratar una enfermedad o trastorno neurodegenerativo.

Referencias para preparar composiciones farmacéuticas

65 Los métodos para preparar composiciones farmacéuticas para tratar o prevenir una enfermedad o condición se conocen bien en la técnica a la cual pertenece la presente divulgación. Por ejemplo, con base en Handbook of Pharmaceutical Excipients (7th ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.), Encyclopedia of Pharmaceutical

Technology (3rd ed.), o Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems (1978), se pueden seleccionar excipientes, portadores, aditivos farmacéuticamente aceptables, y así sucesivamente y entonces mezclarlos con los compuestos de la presente divulgación para elaborar las composiciones farmacéuticas.

- 5 La presente divulgación proporciona un compuesto que tiene diferentes efectos farmacológicos al inhibir la actividad de c-abl, una composición farmacéutica que tiene el compuesto como un agente efectivo, un uso médico, particularmente para tratar una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, del compuesto, y un método de tratamiento o prevención que comprende administrar el compuesto a un sujeto en necesidad de este tratamiento o prevención. Los compuestos de la presente divulgación y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen buena seguridad y alta selectividad para c-able, y por lo tanto exhiben propiedad superior como fármaco.

Efectos ventajosos de la invención

- 15 La presente divulgación proporciona un compuesto que tiene diferentes efectos farmacológicos al inhibir la actividad de c-abl, una composición farmacéutica que tiene el compuesto como un agente efectivo, un uso médico, particularmente para tratar una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, del compuesto, y un método de tratamiento o prevención que comprende administrar el compuesto a un sujeto en necesidad de este tratamiento o prevención. Los compuestos de la presente divulgación y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen buena seguridad y alta selectividad para c-able, y por lo tanto exhiben propiedad superior como fármaco.

Breve descripción de los dibujos

- 25 Las figuras 1, 2 y 3 muestran los efectos del ejemplo 4 y nilotinib en los déficits cognitivos inducidos por A β ₂₅₋₃₅ en ratones. a, déficits de alternancia espontánea. b, latencia de paso. c, latencia de escape. * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 versus el grupo Sc.A β / Veh, # p < 0,05, ### p < 0,001 versus el grupo A β ₂₅₋₃₅ / Veh. Las figuras 4, 5 y 6 muestran los efectos del ejemplo 8 y nilotinib en los déficits cognitivos inducidos por A β ₂₅₋₃₅ en ratones. a, déficits de alternancia espontánea. b, latencia de paso. c, latencia de escape. *** p < 0,001 versus el grupo Sc.A β / Veh, ### p < 0,001 versus el grupo A β ₂₅₋₃₅ / Veh. La figura 7 muestra que la dosis oral una vez al día de 3 mg/kg y 10 mg/kg del ejemplo 4 inhibió completamente la peroxidación lipídica, que significa la reducción del estrés oxidativo.

Modo para la invención

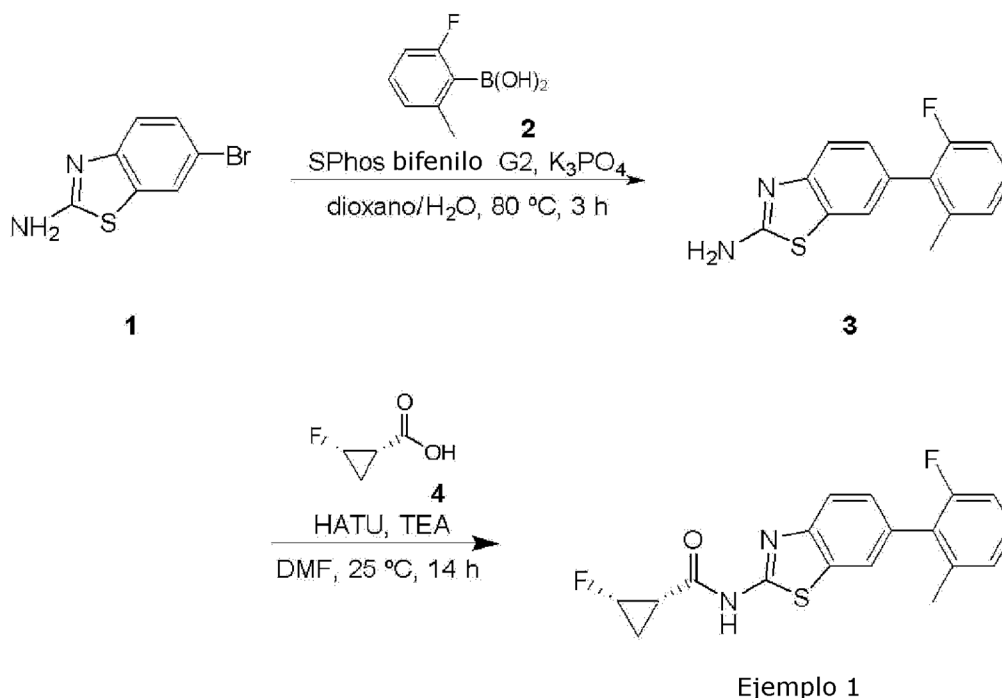
- 35 En lo sucesivo, la presente divulgación se describe en considerable detalle con ejemplos para ayudar a aquellos expertos en la técnica a entender la presente divulgación. Sin embargo, los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración y no se propone que limiten el alcance de la invención.

Síntesis de los compuestos de fórmula (I)

- 40 Se usaron los métodos sintéticos A a X para preparar los compuestos de lo siguiente. Más adelante, se describen los ejemplos sintéticos ilustrativos de algunos compuestos de la presente divulgación, y se pueden preparar otros compuestos por el método similar al descrito más adelante con diferentes materiales iniciales o de reacción.

Método sintético A

- 45 **Ejemplo 1. (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida**



Paso 1) 6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-amina

5 A una solución del **compuesto 1** (300 mg, 1,31 mmol, 1 eq) y **compuesto 2** (403,18 mg, 2,62 mmol, 2 eq) en dioxano (8 ml) y H₂O (2 ml) se adicionó SPhos bifenilo G2 (94,36 mg, 130,95 μmol, 0,1 eq) y K₃PO₄ (416,95 mg, 1,96 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h bajo N₂. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. Se adicionó agua (20 ml) en la mezcla de reacción, entonces la mezcla se extrajo con EA (20 ml*2), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE : EA=10 : 1 a 5 : 1) a **compuesto 3** (485 mg, crudo) como un sólido amarillo.

10 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ = 7,61 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 7,08 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,99 (t, J=8,7 Hz, 1H), 5,34 (br s, 2H), 2,19 (s, 3H).

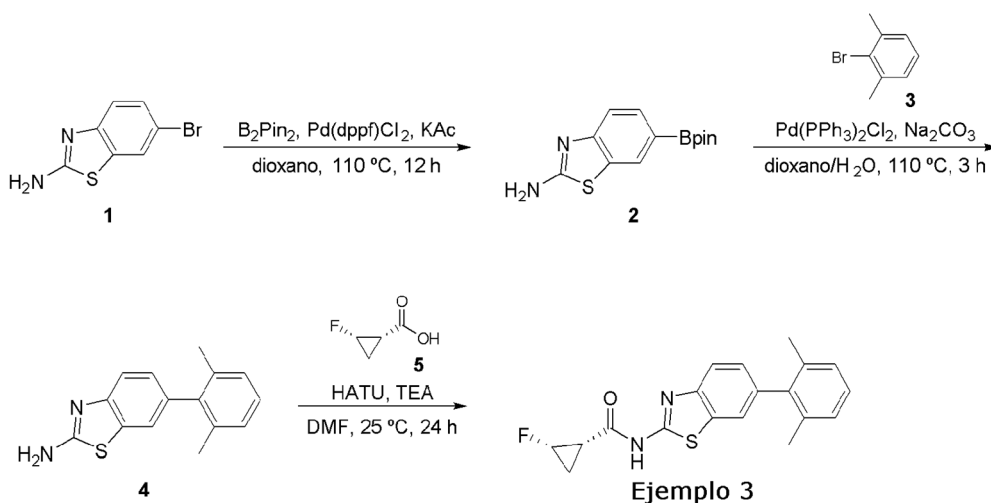
15 Paso 2) (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida

20 A una solución del **compuesto 3** (200 mg, 774,25 μmol, 1 eq) y **compuesto 4** (80,58 mg, 774,25 μmol, 1 eq) en DMF (2 ml) se adicionó HATU (588,79 mg, 1,55 mmol, 2 eq) y TEA (235,04 mg, 2,32 mmol, 323,30 μl, 3 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Entonces, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. El residuo se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con EA (20 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-HPLC (condición básica; columna: Phenomenex Gemini 150*25mm*10μm; fase móvil: [agua (hidróxido de amoníaco al 0,05 % v/v)-ACN] ; B % : 50 %-80 %, 12 min). El **ejemplo 1** (50 mg, 136,17 μmol, 17 % de rendimiento, 93 % de pureza) se obtuvo como un sólido blanco.

25 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12,75 (br s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,33 (br d, J=8,2 Hz, 2H), 7,20 - 7,11 (m, 2H), 5,16 - 4,92 (m, 1H), 2,23 (td, J =6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,82 - 1,68 (m, 1H), 1,37 - 1,25 (m, 1H).

30 Método sintético B

Ejemplo 3. (1S,2S)-N-(6-(2,6-dimetilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida



Paso 1) 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina

5 A una solución del **compuesto 1** (500 mg, 2,18 mmol, 1 eq) y B₂Pin₂ (665,06 mg, 2,62 mmol, 1,2 eq) en dioxano (8 ml) se adicionó Pd(dppf)Cl₂ (159,69 mg, 218,25 μmol, 0,1 eq) y KOAc (321,29 mg, 3,27 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h bajo N₂. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. El residuo se diluyó con 50 ml de salmuera y se extrajo con 20 ml de EA (20 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo: Acetato de etilo = 5:1 a 3:1). El **compuesto 2** (907 mg, 1,55 mmol, 71 % de rendimiento, 47 % de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ = 8,06 (s, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 7,60 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,13 (q, J=7,2 Hz, 2H), 1,28 (s, 12H).

Paso 2) 6-(2,6-dimetilfenil)benzo[d]tiazol-2-amina

20 A una solución del **compuesto 2** (200 mg, 342,12 μmol, 1 eq) y **compuesto 3** (75,98 mg, 410,54 μmol, 54,66 μl, 1,2 eq) en dioxano (5 ml) y H₂O (2 ml) se adicionó Na₂CO₃ (54,39 mg, 513,18 μmol, 1,5 eq) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (24,01 mg, 34,21 μmol, 0,1 eq). La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h bajo N₂. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1 a 8:1). El **compuesto 4** (123 mg, 267,57 μmol, 78 % de rendimiento, 55 % de pureza) se obtuvo como un aceite marrón rojizo.

25 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ = 7,63 - 7,54 (m, 2H), 7,33 (t, J=7,1 Hz, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 5,21 (br s, 2H), 2,05 (s, 6H).

Paso 3) (1S,2S)-N-(6-(2,6-dimetilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida

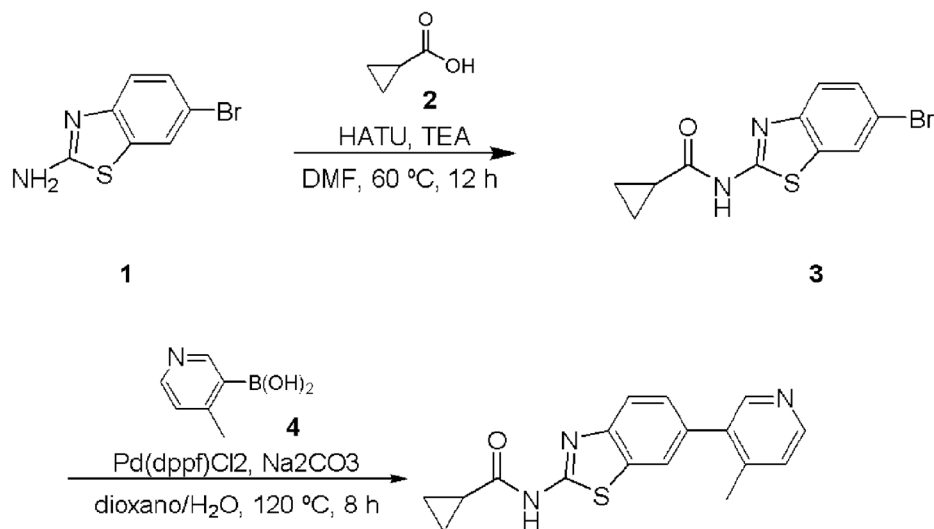
30 A una solución del **compuesto 4** (123 mg, 267,57 μmol, 1 eq) y **compuesto 5** (27,85 mg, 267,57 μmol, 1 eq) en DMF (3 ml) se adicionó HATU (203,48 mg, 535,14 μmol, 2 eq) y TEA (81,23 mg, 802,71 μmol, 111,73 μl, 3 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Entonces, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de EA y se extrajo con 20 ml de salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-HPLC (condición FA, columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4μm; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 50 %-80 %, 10 min). El **ejemplo 3** (15,8 mg, 41,31 μmol, 15 % de rendimiento, 89 % de pureza) se obtuvo como un sólido blanco.

40 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ = 7,83 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=1,6, 8,3 Hz, 2H), 7,20 - 7,17 (m, 1H), 7,15 - 7,11 (m, 2H), 5,03 - 4,81 (m, 1H), 2,04 (d, J=2,5 Hz, 6H), 1,97 (d, J=5,4 Hz, 1H), 1,43 - 1,35 (m, 1H), 1,26 (br s, 1H).

Método sintético C

Ejemplo 5. N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-carboxamida

45



Ejemplo 5

Paso 1) N-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-carboxamida

- 5 A una solución del **compuesto 1** (200 mg, 872,98 μmol , 1 eq) y **compuesto 2** (75,15 mg, 872,98 μmol , 1 eq) en DMF (2 ml) se adicionó HATU (497,89 mg, 1,30 mmol, 2 eq) y TEA (265,01 mg, 2,61 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. Entonces, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. El residuo se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con EA (20 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , cloruro de metileno/metanol = 20:1). El **compuesto 3** (194 mg, 654,73 μmol , 75 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

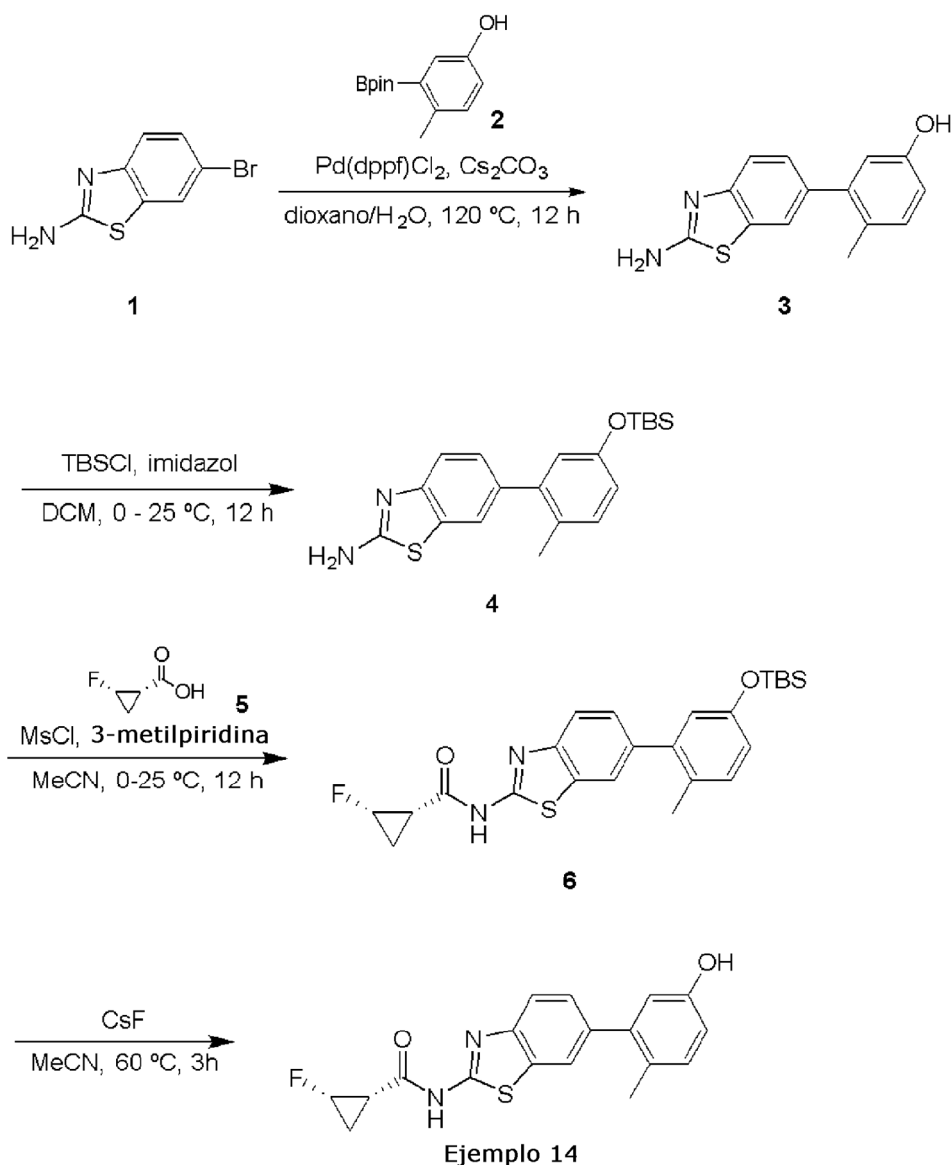
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12,71 (s, CONH), 8,23 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,03-2,00 (m, 1H), 0,97-0,94 (m, 4H).

- 15 Paso 2) N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-carboxamida

- A una solución del **compuesto 3** (100 mg, 0,336 mmol, 1 eq) y **compuesto 4** (92 mg, 0,672 mmol, 2 eq) en dioxano (8 ml) y H_2O (2 ml) se adicionó $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (24 mg, 0,0336 mmol, 0,1 eq) y Na_2CO_3 (71 mg, 0,672 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 120 °C durante 8 h bajo N_2 . La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente.
- 20 Se adicionó agua (10 ml) en la mezcla de reacción, entonces la mezcla se extrajo con EA (10 ml*2), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , n-hexano: EA=1:2) al **ejemplo 5** (88 mg, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco.

- 25 Método sintético D

Ejemplo 14. (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(5-hidroxi-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida



Paso 1) 3-(2-aminobenzo[d]tiazol-6-il)-4-metilfenol

5 A una solución del **compuesto 1** (306,31 mg, 1,34 mmol, 1 eq) y **compuesto 2** (313 mg, 1,34 mmol, 1 eq) en dioxano (5 ml) y H₂O (1 ml) se adicionó Pd(PPh₃)₂Cl₂ (93,85 mg, 133,70 μmol, 0,1 eq) y Na₂CO₃ (212,57 mg, 2,01 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h bajo N₂. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1:1). El **compuesto 3** (207 mg, 807,58 μmol, 60 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite rojo.

10 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ = 7,69 - 7,66 (m, 1H), 7,57 - 7,55 (m, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,13 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,26 (br s, 2H), 2,20 (s, 3H).

Paso 2) 6-(5-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-amina

15 A una solución del **compuesto 3** (157 mg, 612,51 μmol, 1 eq) en DCM (5 ml) se adicionó IMIDAZOL (125,09 mg, 1,84 mmol, 3 eq) y TBSCl (230,80 mg, 1,53 mmol, 187,64 μl, 2,5 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. El residuo se diluyó con 30 ml de agua y se extrajo con EA (30 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1:1). El **compuesto 4** (211 mg, 546,60 μmol, 89 % de rendimiento, 96 % de pureza) se obtuvo como un aceite amarillo claro.

20 RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,61 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,36 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 2H), 6,73

(dd, $J=2,6, 8,2$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,19 - 0,16 (m, 6H)

Paso 3) (1S,2S)-N-(6-(5-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida

5 A una solución del **compuesto 4** (211 mg, 546,60 μ mol, 1 eq) y **compuesto 5** (68,27 mg, 655,92 μ mol, 1,2 eq) en MeCN (5 ml) se adicionó MsCl (125,23 mg, 1,09 mmol, 84,61 μ l, 2 eq) y 3-metilpiridina (254,51 mg, 2,73 mmol, 266,12 μ l, 5 eq) a 0 °C, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. El residuo se diluyó con 30 ml de agua y se extrajo con EA (20 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se
10 secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-TLC (SiO₂, PE: EA = 1:1). El **compuesto 6** (185 mg, 392,97 μ mol, 71 % de rendimiento, 97 % de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo.

15 RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,71 (s, 1H), 7,95 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J=1,8, 8,3$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J=2,6, 8,3$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 5,15 - 4,93 (m, 1H), 2,22 (br d, $J=5,5$ Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,81 - 1,71 (m, 1H), 1,31 (br dd, $J=9,3, 12,9$ Hz, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,18 (s, 6H).

Paso 4) (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(5-hidroxi-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida

20 A una solución del **compuesto 6** (165 mg, 350,49 μ mol, 1 eq) en MeCN (8 ml) se adicionó CsF (159,72 mg, 1,05 mmol, 38,77 μ l, 3 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. El residuo se diluyó con 30 ml de agua y se extrajo con EA (20 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-HPLC (condición TFA; columna: Boston pH-lex 150*25 10 μ m; fase móvil: [agua (0,1 %TFA)-ACN]; B %: 35 %-65 %, 10 min). El **ejemplo 14** (83,6 mg, 183,17 μ mol, 52 % de rendimiento, 100 % de pureza, TFA) se obtuvo como un sólido blanco.

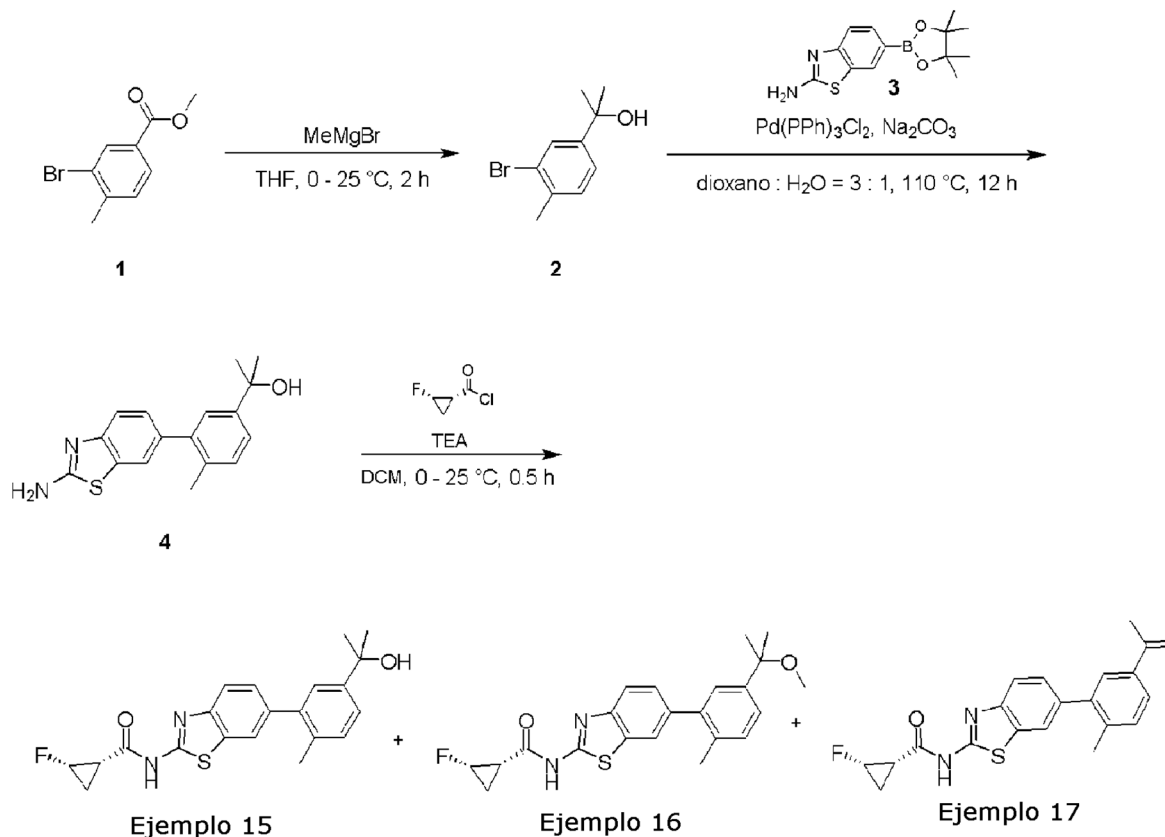
25 RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,73 (br s, 1H), 7,92 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J=1,8, 8,3$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 6,72 - 6,64 (m, 2H), 5,17 - 4,93 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,82 - 1,68 (m, 1H), 1,31 (tdd, $J=6,3, 8,9, 12,8$ Hz, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 343,2 (M+H)+.

30

Método sintético E

Ejemplo 15. (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida

35



Paso 1) 2-(3-bromo-4-metilfenil)propan-2-ol

- 5 Una mezcla del **compuesto 1** (500 mg, 2,18 mmol, 1 eq) en THF (10 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ durante 3 veces, y entonces la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h bajo atmósfera de N₂, entonces se adicionó MeMgBr (3 M, 2,91 ml, 4 eq) en la solución lentamente. La solución entonces se dejó agitar y calentar lentamente a 25 °C durante 1,5 h. El residuo se purificó por prep-TLC (SiO₂, PE:EA = 7:1). El **compuesto 2** (400 mg, 1,75 mmol, 80 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo claro.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 1,58 (s, 6 H), 2,40 (s, 3 H), 7,22 (d, J=8,03 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J=7,97, 1,95 Hz, 1 H), 7,69 (d, J=2,01 Hz, 1 H).

Paso 2) 2-(3-(2-aminobenzo[d]tiazol-6-il)-4-metilfenil)propan-2-ol

- 15 A una solución del **compuesto 3** (506,25 mg, 1,83 mmol, 1,5 eq) y **compuesto 2** (280 mg, 1,22 mmol, 1 eq) en dioxano (5 ml) y H₂O (2 ml) se adicionó Pd(PPh₃)₂ Cl₂ (85,78 mg, 122,21 μmol, 0,1 eq) y Na₂CO₃ (194,29 mg, 1,83 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h bajo N₂. El residuo se purificó por prep-TLC (SiO₂, PE:EA = 1:1). El **compuesto 4** (210 mg, 703,75 μmol, 57 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo claro.

Paso 3) (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida

- 25 A una mezcla del **compuesto 4** (300 mg, 1,01 mmol, 1 eq) en DCM (10 ml) se adicionó TEA (203,46 mg, 2,01 mmol, 279,87 μl, 2 eq) a 0 °C bajo atmósfera de N₂, entonces se adicionó cloruro de (1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonilo (147,82 mg, 1,21 mmol, 1,2 eq) en la mezcla, entonces se agitó a 25 °C durante 0,5 h. El residuo se purificó por pre-HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μm; fase móvil: [agua (0,05 %HCl)-ACN]; B %: 40 %-60 %, 7,8 min). Entonces se purificó por pre-HPLC (columna: Phenomenex Gemini 150*25mm*10μm; fase móvil: [agua (NH₄HCO₃ 10mM)-ACN]; B %: 45 %-75 %, 10 min)

- 30 El **ejemplo 15** (23 mg, 59,82 μmol, 6 % de rendimiento, 100 % de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1,29 (dq, J=15,12, 6,42 Hz, 1 H), 1,43 (s, 6 H), 1,66 - 1,84 (m, 1 H), 2,16 - 2,22 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 4,91 - 5,14 (m, 1 H), 4,98 (s, 1 H), 7,22 (d, J=8,53 Hz, 1 H), 7,32 - 7,36 (m, 2 H), 7,38 (dd, J=8,28, 1,51 Hz, 1 H), 7,76 (d, J=8,28 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 12,61 (br s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 385,3 (M+H)+.

- 35 El **ejemplo 16** (52 mg, 126,58 μmol, 12 % de rendimiento, 97 % de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

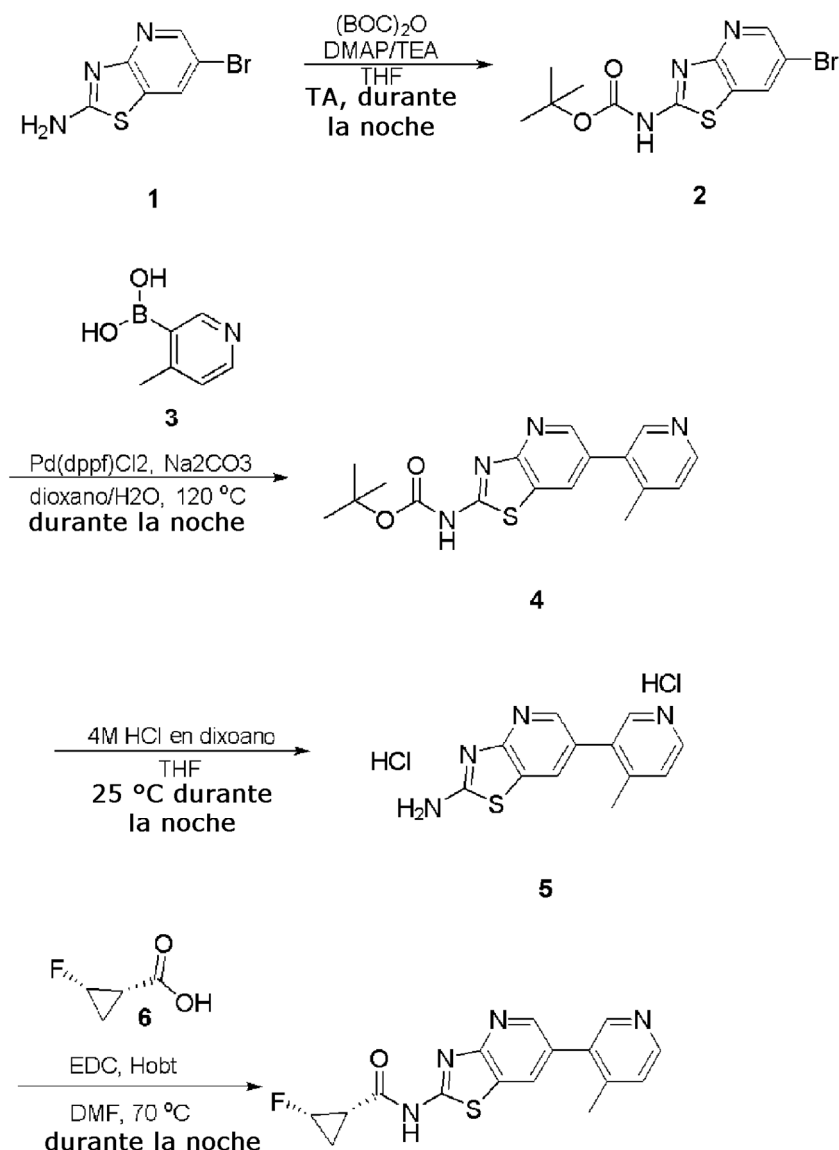
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1,23 - 1,36 (m, 1 H), 1,46 (s, 6 H), 1,67 - 1,82 (m, 1 H), 2,16 - 2,23 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 3,00 (s, 3 H), 4,91 - 5,16 (m, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,28 (s, 2 H), 7,40 (br d, J=8,28 Hz, 1 H), 7,77 (d, J=8,28 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 11,92 - 13,28 (m, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 399,4 (M+H)+.

- 40 El **ejemplo 17** (9,5 mg, 24,37 μmol, 2 % de rendimiento, 94 % de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

- 45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1,29 (br s, 1 H), 1,64 - 1,80 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 2,18 (br s, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 4,93 - 5,12 (m, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 5,44 (s, 1 H), 7,29 (d, J=7,91 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,38 (br d, J=8,53 Hz, 1 H), 7,42 (br d, J=7,91 Hz, 1 H), 7,74 (br d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 11,65 - 13,53 (m, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 367,3 (M+H)+.

Método sintético F

- 50 **Ejemplo 18. (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)ciclopropan-1-carboxamida**



Ejemplo 18

Paso 1) (6-bromotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)carbamato de terc-butilo

- 5 A una solución del **compuesto 1** (500 mg, 2,17 mmol, 1 eq) y dicarbonato de di-terc-butilo (711 mg, 3,26 mmol, 1,5 eq) en THF (10 ml) se adicionó 4-dimetilaminopiridina (398 mg, 3,25 mmol, 1,5 eq) y trietilamina (0,6 ml, 4,34 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. Se adicionó agua (20 ml) en la mezcla de reacción, entonces la mezcla se extrajo con EA, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , MC: MeOH = 95:5) para dar el **compuesto 2** (454 mg, 63 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso 2) (6-(4-metilpiridin-3-il)tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)carbamato de terc-butilo

- 15 A una solución del **compuesto 2** (65 mg, 0,20 μmol , 1 eq) y **compuesto 3** (40 mg, 0,30 μmol , 1,5 eq) en 1,4-dioxano (2 ml) se adicionó $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (7 mg, 0,01 mmol, 0,05 eq) y Na_2CO_3 (42 mg, 0,40 mmol, 2 eq) en H_2O (0,2 ml). La mezcla se agitó a 120°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. El residuo se purificó por MPLC (EA:Hex = 1:1 a MC:MeOH = 95:5) para dar el **compuesto 4** (46 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (electropulverización) m/z = 343,1 (M+H)+

20 Paso 3) 6-(4-metilpiridin-3-il)tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)amina. Sal de 2HCl

Una solución del **compuesto 4** (41 mg, 0,12 mmol) en tetrahydrofurano (0,6 ml) se adicionó HCl 4M en dioxano. La mezcla

se agitó a la temperatura ambiente durante 12 h. Entonces, el residuo se concentró al vacío. El **compuesto 5** (45 mg, crudo claro, aceite marrón rojizo) se usó sin purificación adicional. LCMS (electropulverización) m/z 343,1 (M+H)+

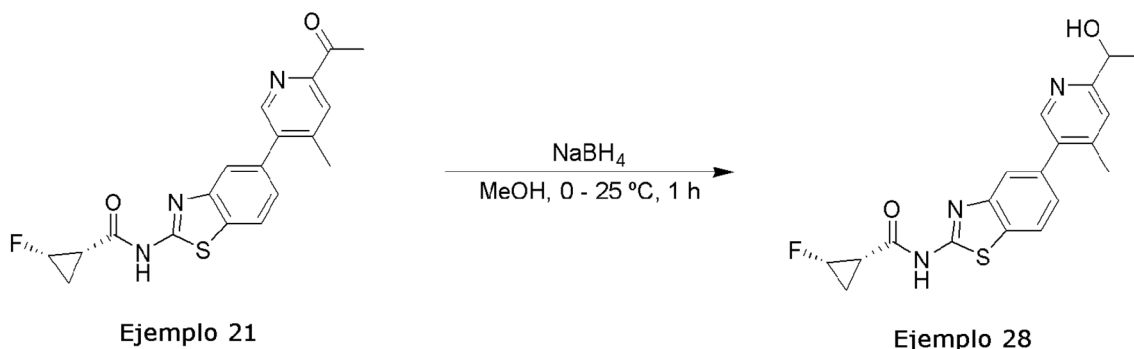
Paso 4) (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)tiазolo[4,5-b]piridin-2-il)ciclopropan-1-carboxamida

Una mezcla del **compuesto 5** (45 mg, 0,14 mmol, 1 eq), **compuesto 6** (30 mg, 0,28 mmol, 2,0 eq), HATU (109 mg, 0,28 mmol, 2 eq) y DIPEA (93 mg, 0,72 mmol, 5 eq) en DMF (1 ml) se agitó a 70 °C durante 12 h. El solvente se removió por evaporación, se diluyó con H₂O, se extrajo con DCM y MeOH, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MC:MeOH = 95:5-9:1). El **ejemplo 18** (12 mg, 24 % de rendimiento, 97 % de pureza) se obtuvo como un sólido blanco.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ = 13,06(s, 1H), 8,57-8,55(m, 2H), 8,49-8,47(m, 2H), 7,40-7,38(m, 1H), 5,16-4,99(m, 1H), 2,23(s, 3H), 2,28-2,25(m, 1H), 1,80-1,74(m, 1H), 1,37-1,32(m, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 329,0 (M+H)+.

Método sintético G

Ejemplo 28. (1S,2S)-2-fluoro-N-(5-(6-(1-hidroxietil)-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiазol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida

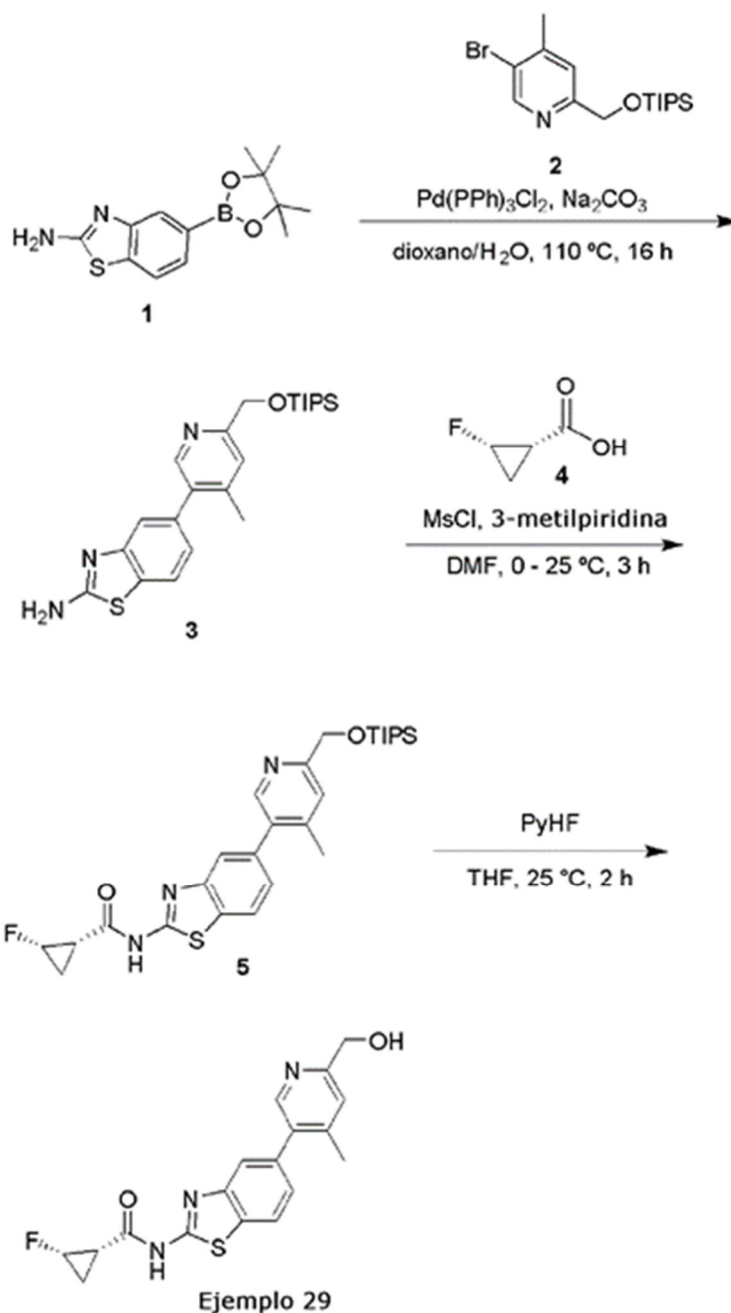


A una solución del **ejemplo 21** (100 mg, 270,70 μmol, 1 eq) en MeOH (5 ml) se adicionó NaBH₄ (30,72 mg, 812,10 μmol, 3 eq) a 0 °C, entonces se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. Entonces, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 ml), entonces la mezcla se extrajo con EA (50 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml * 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-HPLC (columna: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; fase móvil: [agua (NH₄HCO₃ 10mM)-ACN]; B %: 22 %-52 %, 10 min). El **ejemplo 28** (51 mg, 137,31 μmol, 50 % de rendimiento, 100 % de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 1,29 - 1,39 (m, 1 H), 1,58 (d, J=6,60 Hz, 3 H), 1,94 - 2,10 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 4,33 (br s, 1 H), 4,71 - 4,92 (m, 1 H), 4,93 - 5,00 (m, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,26 - 7,28 (m, 1 H), 7,72 (d, J=1,34 Hz, 1 H), 7,90 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 10,63 (br s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 372,2 (M+H)+.

Método sintético H

Ejemplo 29. (1S,2S)-2-fluoro-N-(5-(6-(hidroximetil)-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiазol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida



Paso 1) 5-(4-metil-6-(((triisopropilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-amina

- 5 Una mezcla del **compuesto 2** (600 mg, 1,67 mmol, 1 eq), **compuesto 1** (461,19 mg, 1,67 mmol, 1 eq), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (117,22 mg, 167,00 μmol, 0,1 eq), Na₂CO₃ (265,50 mg, 2,51 mmol, 1,5 eq) en DIOXANO (20 ml) H₂O (5 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ durante 3 veces, y entonces la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 ml), entonces la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml * 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1). El **compuesto 3** (380 mg, 888,52 μmol, 53 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

15 Paso 2) (1S,2S)-2-fluoro-N-(5-(4-metil-6-(((triisopropilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida

A una solución del **compuesto 3** (180,00 mg, 420,88 μmol, 1 eq) en DMF (10 ml) se adicionó **compuesto 4** (52,57 mg, 505,05 μmol, 1,2 eq), 3-metilpiridina (195,98 mg, 2,10 mmol, 204,92 μl, 5 eq), MsCl (96,42 mg, 841,76 μmol, 65,15 μl, 2 eq) a 0 °C bajo N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 ml), entonces

la mezcla se extrajo con EA (50 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml * 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1). El **compuesto 5** (200 mg, 389,30 µmol, 92 % de rendimiento) se obtuvo como un líquido amarillo claro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 1,06 (s, 1 H), 1,11 - 1,15 (m, 18 H), 1,18 - 1,22 (m, 3 H), 1,30 - 1,37 (m, 1 H), 1,78 - 1,81 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 4,71 - 4,74 (m, 1 H), 4,98 (s, 2 H), 7,29 (br d, J=1,22 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,87 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H).

Paso 3) (1S,2S)-2-fluoro-N-(5-(6-(hidroximetil)-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida

A una solución del **compuesto 5** (180,00 mg, 350,37 µmol, 1 eq) en THF (6 ml) se adicionó piridina;hidrofluoruro (3,30 g, 23,31 mmol, 3 ml, 70 % de pureza, 66,52 eq) La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h . La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 ml), entonces la mezcla se extrajo con EA (20 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml * 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-HPLC (columna: Phenomenex Gemini 150*25mm*10 µm;fase móvil: [agua (NH₄HCO₃ 10mM)-ACN]; B %: 20 %-50 %, 12 min).

El **ejemplo 29** (12 mg, 29,55 µmol, 8 % de rendimiento, 88 % de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1,31 (dq, J=15,10, 6,46 Hz, 1 H), 1,69 - 1,82 (m, 1 H), 2,18 - 2,26 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 4,58 (br d, J=3,79 Hz, 2 H), 4,91 - 5,17 (m, 1 H), 5,42 (br s, 1 H), 7,31 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 8,06 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 12,70 (br s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 358,3 (M+H)+.

Método sintético I

Ejemplo 31. (1S,2S)-2-fluoro-N-(5-(5-metil-1H-indol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida



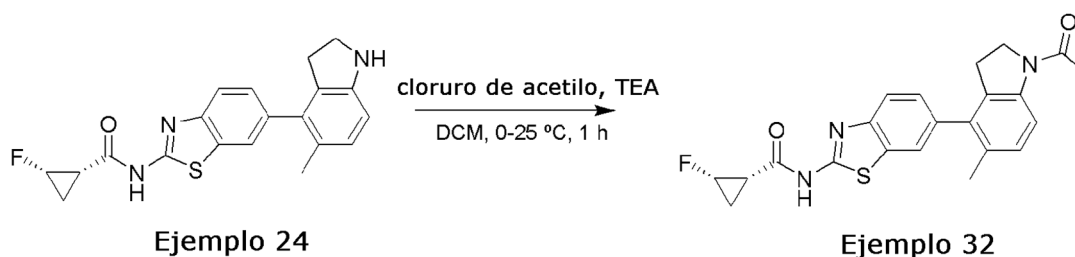
A una solución del **ejemplo 25** (170 mg, 342,96 µmol, 1 eq) en THF (3 ml) se adicionó TBAF (269,01 mg, 1,03 mmol, 3 eq) y etano-1,2-diamina (103,06 mg, 1,71 mmol, 114,76 µl, 5 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-TLC (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1). El residuo se purificó por prep-HPLC (condición básica; columna: Waters Xbridge 150*25 5µ; fase móvil: [agua (hidróxido de amoníaco al 0,05 % v/v)-ACN]; B %: 35 %-65 %, 10 min).

El **ejemplo 31** (52,2 mg, 142,85 µmol, 41 % de rendimiento, 100 % de pureza) se obtuvo como un sólido blanco.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,73 (br s, 1H), 11,06 (br s, 1H), 8,05 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,35 - 7,22 (m, 3H), 7,05 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,00 (br s, 1H), 5,18 - 4,89 (m, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 4H), 1,83 - 1,70 (m, 1H), 1,31 (tdd, J=6,3, 9,0, 12,8 Hz, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 366,2 (M+H)+.

Método sintético J

Ejemplo 32. (1S,2S)-N-(6-(1-acetil-5-metilindolin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida

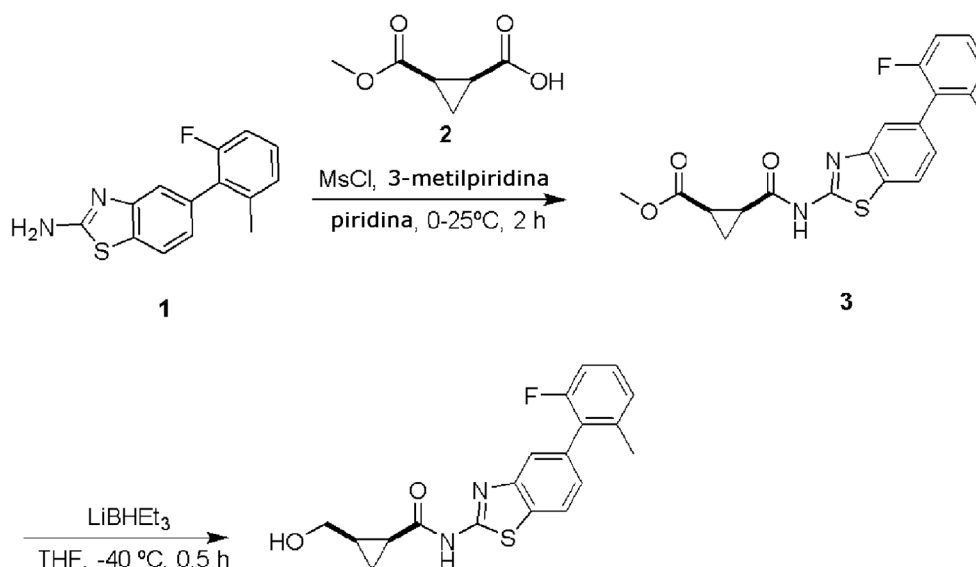


A una solución del **ejemplo 24** (59 mg, 149,33 μ mol, 1 eq) en DCM (3 ml) se adicionó TEA (15,11 mg, 149,33 μ mol, 20,79 μ l, 1 eq). La mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionó gota a gota cloruro de acetilo (11,72 mg, 149,33 μ mol, 10,66 μ l, 1 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. El residuo se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con DCM (20 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-HPLC (condición TFA; columna: Boston pH-lex 150*25 10 μ m; fase móvil: [agua (0,1 %TFA)-ACN]; B %: 40 %-70 %, 10 min). El **ejemplo 32** (8,9 mg, 16,15 μ mol, 10 % de rendimiento, 95 % de pureza, TFA) se obtuvo como un sólido blanco.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12,74 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,29 (dd, J=1,7, 8,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,18 - 4,91 (m, 1H), 4,02 (br t, J=8,4 Hz, 2H), 2,85 (br s, 2H), 2,27 - 2,19 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,82 - 1,67 (m, 1H), 1,37 - 1,21 (m, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 410,1 (M+H)⁺.

Método sintético K

Ejemplo 33. (1S,2R)-N-(5-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-(hidroximetil)ciclopropan-1-carboxamida



Paso 1) (1R,2S)-2-((5-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)carbamoil)ciclopropan-1-carboxilato de metilo

A una solución del **compuesto 1** (200 mg, 774,25 μ mol, 1 eq) y **compuesto 2** (cis) (111,59 mg, 774,25 μ mol, 1 eq) en MeCN (5 ml) se adicionó MsCl (177,38 mg, 1,55 mmol, 119,85 μ l, 2 eq) y 3-metilpiridina (360,52 mg, 3,87 mmol, 376,95 μ l, 5 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. El residuo se diluyó con 30 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (20 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1:1). El **compuesto 3** (cis) (222 mg, 577,49 μ mol, 74 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ = 7,86 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J=0,6 Hz, 1H), 7,24 (dt, J=1,8, 8,0 Hz, 2H), 7,09 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,00 (t, J=8,6 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,32 - 2,21 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,94 - 1,87 (m, 1H), 1,48 - 1,41 (m, 1H).

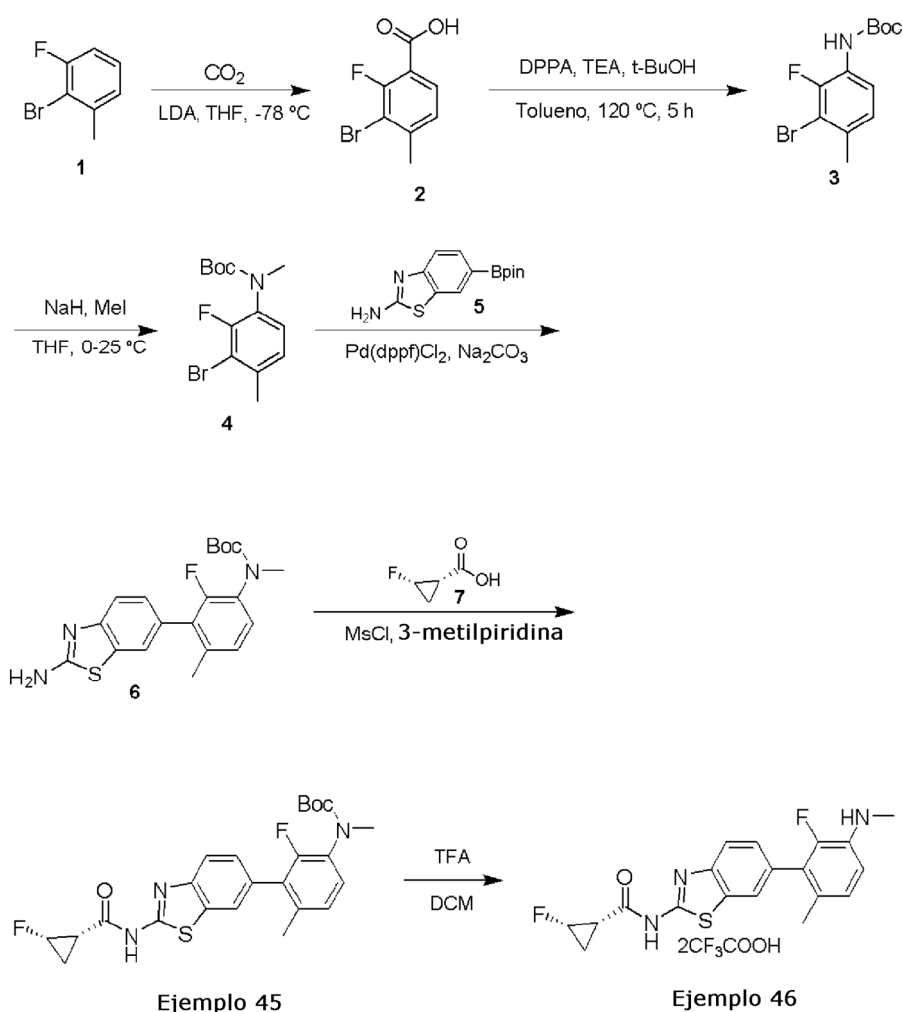
Paso 2) (1S,2R)-N-(5-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-(hidroximetil)ciclopropan-1-carboxamida

A una solución del **compuesto 3** (cis) (100 mg, 260,13 μmol , 1 eq) en THF (5 ml) se adicionó LiBHEt3 (1 M, 1,04 ml, 4 eq). La mezcla se agitó a -40°C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se extinguió por agua de adición 1 ml a -40°C . La mezcla se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1). Las capas orgánicas combinadas se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-HPLC (columna: Gemini 150*25 5u; fase móvil: [agua (hidróxido de amoníaco al 0,05 % v/v)-ACN]; B %: 37 %-67 %, 12 min). El **ejemplo 33** (cis) (6 mg, 16,83 μmol , 6 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ = 7,95 (br d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 7,17 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 2H), 3,69 (dd, $J=5,6, 11,3$ Hz, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,60 - 1,48 (m, 1H), 1,12 - 0,98 (m, 2H); LCMS (electropulverización) m/z 357,1 (M+H) $^+$.

Método sintético L

Ejemplo 46. (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-fluoro-6-metil-3-(metilamino)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida



Paso 1) Ácido 3-bromo-2-fluoro-4-metilbenzoico

A una solución del **compuesto 1** (10 g, 52,90 mmol, 1 eq) en THF (200 ml) se adicionó LDA (2 M, 27,77 ml, 1,05 eq) a -78°C bajo N_2 . La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 0,5 h. Se adicionó CO_2 (6,98 g, 158,71 mmol, 3 eq) (sólido). La mezcla se agitó a 20°C durante 1,5 h. TLC (PE: EA=1:1) mostró que el material inicial desapareció y se detectó una nueva mancha principal. Se adicionó agua (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con EA (50 ml*2). La fase acuosa se trató con HCl 1M hasta pH $\approx 3-4$, entonces la mezcla se filtró y la torta de filtro se concentró al vacío para dar el producto. El **compuesto 2** (12 g, 51,49 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido blanco que se usó en el siguiente paso directamente.

RMN ^1H (400MHz, METANOL- d_4) δ = 7,80 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 2,62 - 2,41 (m, 3H).

Paso 2) (3-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)carbamato de terc-butilo

A una solución del **compuesto 2** (1 g, 4,29 mmol, 1 eq) en tolueno (20 ml) se adicionó TEA (477,65 mg, 4,72 mmol, 657,02 µl, 1,1 eq) y DPPA (1,30 g, 4,72 mmol, 1,02 ml, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 1,5 h. Entonces se adicionó el t-BuOH (477,11 mg, 6,44 mmol, 615,62 µL, 1,5 eq). La mezcla se agitó a 120 °C durante 3,5 h. TLC (PE: EA = 3:1) mostró que el material inicial desapareció y se detectó una nueva mancha principal. LCMS mostró 44 % de la masa deseada y ningún material inicial. La reacción se concentró al vacío. Se adicionó agua (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (10 ml*2) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por prep-TLC (PE: EA = 3:1) para dar el producto. El **compuesto 5** (520 mg, 1,66 mmol, 38 % de rendimiento, 97 % de pureza) como un sólido blanco que se usó en el siguiente paso directamente.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ = 8,08 - 7,76 (m, 1H), 7,00 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,68 - 6,46 (m, 1H), 2,41 - 2,33 (m, 3H), 1,53 (s, 9H).

Paso 3) (3-bromo-2-fluoro-4-metilfenil)(metil)carbamato de terc-butilo

A una solución del **compuesto 3** (0,42 g, 1,34 mmol, 1 eq) en THF (15 ml) se adicionó NaH (64,29 mg, 1,61 mmol, 60 % de pureza, 1,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Entonces se adicionó el MeI (228,14 mg, 1,61 mmol, 100,06 µl, 1,2 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1,5 h. TLC (PE: EA = 3:1) mostró que el material inicial desapareció y se detectó una nueva mancha principal. LCMS mostró 88 % de la masa deseada y ningún material inicial. La reacción se concentró al vacío. Se adicionó agua (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con EA (30 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (30 ml*2) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por prep-TLC (PE: EA = 3:1) para dar el producto. El **compuesto 4** (350 mg, 1,10 mmol, 82 % de rendimiento) como un líquido amarillo claro que se usó en el siguiente paso directamente.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ = 7,16 - 6,95 (m, 2H), 3,26 - 3,16 (m, 3H), 2,49 - 2,31 (m, 3H), 1,39 - 1,10 (m, 9H).

Paso 4) (3-(2-aminobenzo[d]tiazol-6-il)-2-fluoro-4-metilfenil)(metil)carbamato de terc-butilo

A una solución del **compuesto 5** (343,70 mg, 1,24 mmol, 1,2 eq) en dioxano /H₂O (10 ml) se adicionó Pd(PPh₃)₂Cl₂ (72,80 mg, 103,71 µmol, 0,1 eq), **compuesto 4** (330 mg, 1,04 mmol, 1 eq) y Na₂CO₃ (219,85 mg, 2,07 mmol, 2 eq) bajo N₂. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. LCMS mostró 36 % de la masa deseada y 26 % de material inicial 2. Se adicionó agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con EA (10 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (10 ml*2) y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por prep-TLC (PE: EA = 2:1) para dar el producto. El **compuesto 6** (280 mg, 375,77 µmol, 36 % de rendimiento, 52 % de pureza) como un líquido amarillo claro.

Paso 5) (2-fluoro-3-(2-((1S,2S)-2-fluorociclopropan-1-carboxamido)benzo[d]tiazol-6-il)-4-metilfenil)(metil)carbamato de terc-butilo

A una solución del **compuesto 6** (260 mg, 348,93 µmol, 1 eq) en MeCN (10 ml) se adicionó MsCl (79,94 mg, 697,86 µmol, 54,01 µl, 2 eq), **compuesto 7** (79,90 mg, 767,65 µmol, 2,2 eq) y 3-metilpiridina (64,99 mg, 697,86 µmol, 67,95 µl, 2 eq) bajo N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. LCMS mostró 34 % de la masa deseada y ningún material inicial. Se adicionó agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con EA (10 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (10 ml*2) y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por prep-TLC (PE: EA=1:1) para dar el **ejemplo 45** (256 mg, 47 % de pureza). El producto crudo (56 mg) se purificó por prep-HPLC (columna: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; fase móvil: [agua (NH₄HCO₃ 10mM)-ACN]; B %: 40 %-70 %, 9 min). El **ejemplo 45** (5 mg, 86 % de pureza) como un sólido blanco.

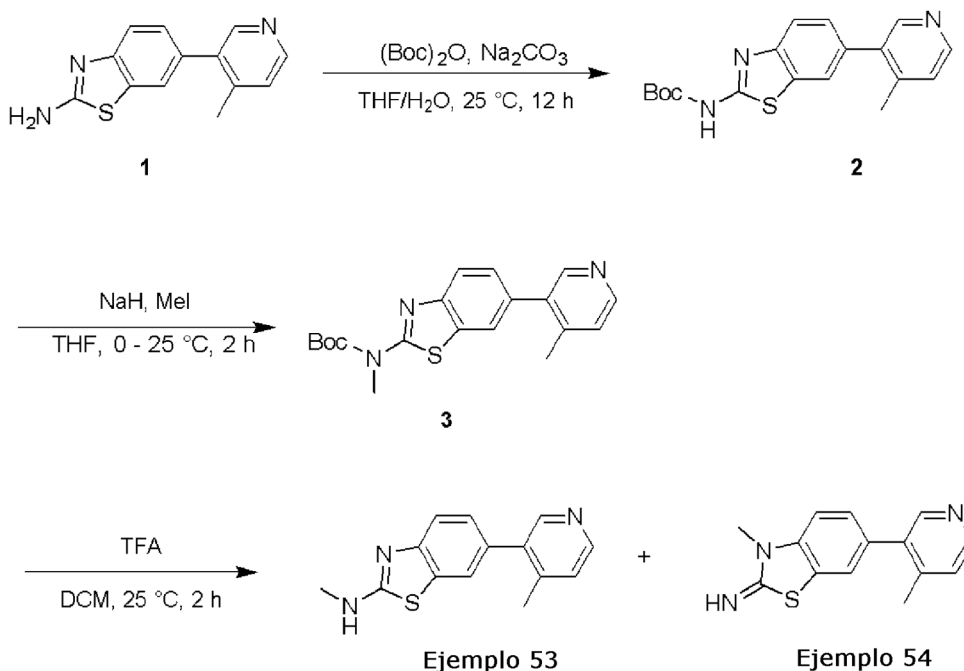
RMN ¹H (400MHz, METANOL-d₄) δ = 7,98 - 7,66 (m, 2H), 7,47 - 7,03 (m, 3H), 5,20 - 4,99 (m, 1H), 3,23 - 3,09 (m, 3H), 2,25 - 2,02 (m, 4H), 1,97 - 1,77 (m, 1H), 1,60 - 1,24 (m, 10H); LCMS (electropulverización) m/z 474,7 (M+H)+.

Paso 6) (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-fluoro-6-metil-3-(metilamino)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida

A una solución del **ejemplo 45** (200 mg, 198,51 µmol, 1 eq) en DCM (10 ml) se adicionó TFA (67,90 mg, 595,52 µmol, 44,09 µl, 3 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por prep-HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 um; fase móvil: [agua (0,1 %TFA)-ACN]; B %: 35 %-58 %, 7 min) para dar el producto. El **ejemplo 46** (46,3 mg, 73,90 µmol, 37 % de rendimiento, 96 % de pureza, 2 ¹/₁ FA) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400MHz, METANOL-d₄) δ = 7,88 - 7,80 (m, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 1H), 7,35 (br d, J=7,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 5,14 - 5,01 (m, 1H), 3,19 - 2,83 (m, 3H), 2,43 - 2,06 (m, 4H), 2,01 - 1,76 (m, 1H), 1,44 - 1,09 (m, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 374,1 (M+H)+.

Método sintético M

Ejemplo 53. N-metil-6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-amina

5 Paso 1) (6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo

A una solución del **compuesto 1** (100 mg, 414,40 μmol , 1 *eq*) en THF/H₂O (5 ml) se adicionó Na₂CO₃ (87,84 mg, 828,81 μmol , 2 *eq*) y carbonato de terc-butoxicarbonil terc-butilo (108,53 mg, 497,28 μmol , 114,24 μl , 1,2 *eq*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1). El **compuesto 2** (120 mg, 351,47 μmol , 84 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

10 Paso 2) metil(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo

A una solución del **compuesto 2** (120 mg, 351,47 μmol , 1 *eq*) en THF (5 ml) se adicionó NaH (28,11 mg, 702,93 μmol , 60 % de pureza, 2 *eq*) a 0 °C durante 0,5 h, entonces se adicionó MeI (74,83 mg, 527,20 μmol , 32,82 μl , 1,5 *eq*) en la mezcla, después de agitar a 25 °C durante 1,5 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1). El **compuesto 3** (100 mg, 281,33 μmol , 80 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

20 Paso 3) N-metil-6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-amina

A una solución del **compuesto 3** (100 mg, 281,33 μmol , 1 *eq*) en DCM (2 ml) se adicionó TFA (0,4 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. El residuo se purificó por pre-HPLC (columna: Boston pH-lex 150*25 10 μm ; fase móvil: [agua (0,1 %TFA)-ACN]; B %: 1 %-30 %, 10 min). El **ejemplo 53** (9,8 mg, 19,46 μmol , 6 % de rendimiento, 96 % de pureza, 2TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

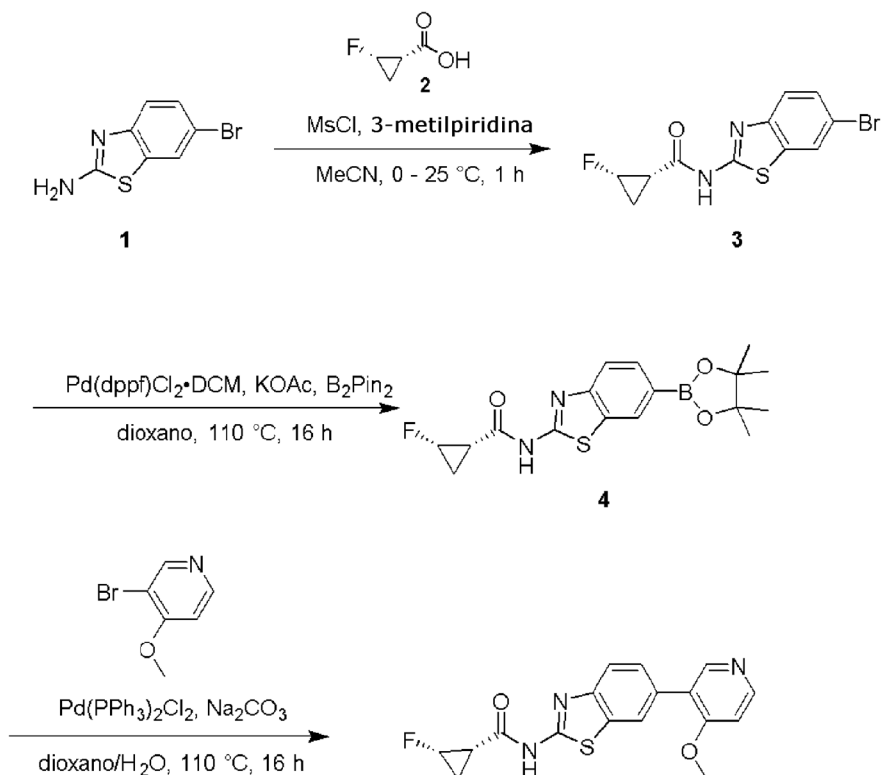
RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 2,62 (s, 3 H), 3,19 (s, 3 H), 7,51 (dd, *J* = 8,31, 1,71 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J* = 8,31 Hz, 1 H), 7,88 (d, *J* = 1,47 Hz, 1 H), 8,03 (d, *J* = 5,87 Hz, 1 H), 8,66 - 8,78 (m, 2 H); LCMS (electropulverización) *m/z* 256,2 (M+H)⁺.

El **ejemplo 54** (10,3 mg, 25,66 μmol , 9 % de rendimiento, 92 % de pureza, TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 2,57 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 7,71 (dd, *J* = 8,56, 1,71 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H), 7,96 - 8,03 (m, 2 H), 8,68 - 8,76 (m, 2 H).

35 Método sintético N

Ejemplo 55. (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metoxipiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan1-carboxamida



Paso 1) (1S,2S)-N-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida

5 A una solución del **compuesto 1** (1,2 g, 5,24 mmol, 1,2 eq) en MeCN (15 ml) se adicionó **compuesto 2** (454,30 mg, 4,36 mmol, 1 eq), 3-metilpiridina (2,03 g, 21,82 mmol, 2,13 ml, 5 eq), MsCl (1,00 g, 8,73 mmol, 675,69 µl, 2 eq) a 0 °C, entonces la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 ml), entonces la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml * 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar el **compuesto 3** (1,2 g, 3,81 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro que se usó en el siguiente paso directamente.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1,31 (ddt, *J*=12,79, 9,00, 6,40, Hz, 1 H), 1,65 - 1,83 (m, 1 H), 2,13 - 2,29 (m, 1 H), 4,87 - 5,18 (m, 1 H), 7,51 - 7,60 (m, 1 H), 7,68 (d, *J*=8,56 Hz, 1 H), 8,25 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H), 12,78 (s, 1 H).

Paso 2) (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida

20 Una mezcla del **compuesto 3** (1,1 g, 3,49 mmol, 1 eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolan e (1,33 g, 5,24 mmol, 1,5 eq), KOAc (1,03 g, 10,47 mmol, 3 eq), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (285,03 mg, 349,03 µmol, 0,1 eq) en dioxano (20 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ durante 3 veces, y entonces la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 ml), entonces la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml * 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 2 : 1). El **compuesto 4** (1,15 g, 3,17 mmol, 90 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

25 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 1,20 (s, 12 H), 1,33 - 1,27 (m, 1H), 1,93 - 1,80 (m, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 4,87 - 5,18 (m, 1 H), 7,69 - 7,75 (m, 1 H), 7,76 - 7,82 (m, 1 H), 8,23 (s, 1 H).

Paso 3) (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metoxipiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida

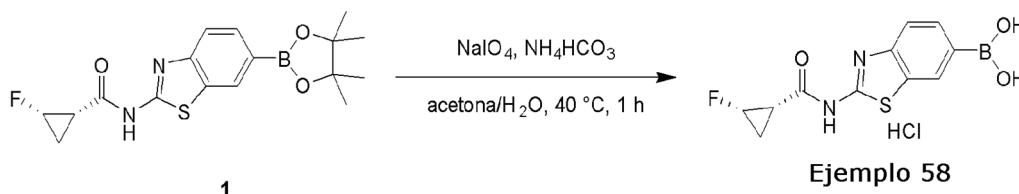
35 Una mezcla del **compuesto 4** (150 mg, 414,11 µmol, 1 eq), 3-bromo-4-metoxipiridina (77,86 mg, 414,11 µmol, 1 eq), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (29,07 mg, 41,41 µmol, 0,1 eq), Na₂CO₃ (87,78 mg, 828,21 µmol, 2 eq) en dioxano/H₂O (10 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ durante 3 veces, y entonces la mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 ml), entonces la mezcla se extrajo con EA (20 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml * 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida

para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 0 : 1). Entonces, el residuo se purificó por prep-HPLC (columna: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; fase móvil: [agua (NH₄HCO₃ 10mM)-ACN]; B %: 24 %-54 %, 10 min). El **ejemplo 55** (23 mg, 63,63 µmol, 15 % de rendimiento, 95 % de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 1,33 - 1,44 (m, 1 H), 1,91 - 2,13 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,79 - 5,05 (m, 1 H), 6,96 (d, J=5,87 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J=8,38, 1,65 Hz, 1 H), 7,87 (d, J=8,44 Hz, 1 H), 8,02 (d, J=1,47 Hz, 1 H), 8,51 - 8,55 (m, 2 H), 10,35 (br s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 344,3 (M+H)+.

Método sintético O

Ejemplo 58. Ácido (2-((1S,2S)-2-fluorociclopropan-1-carboxamido)benzo[d]tiazol-6-il)borónico. Sal de HCl

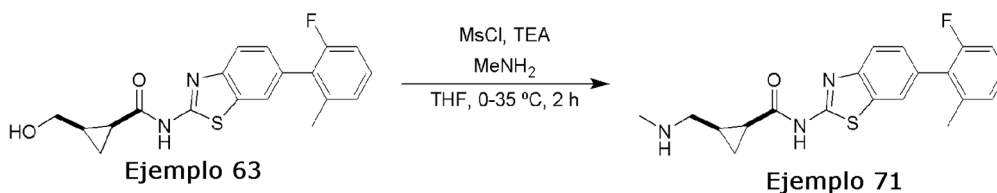


A una solución del **compuesto 1** (200 mg, 552,14 µmol, 1 eq) en ACETONA (5 ml) y H₂O (5 ml) se adicionó NaIO₄ (708,59 mg, 3,31 mmol, 183,57 µl, 6 eq) y NH₄HCO₃ (261,90 mg, 3,31 mmol, 272,81 µl, 6 eq). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. El residuo se diluyó con H₂O (20 ml), entonces la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml * 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por pre-HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 um; fase móvil: [agua (0,05 %HCl)-ACN]; B %: 15 %-41 %, 8 min). El **ejemplo 58** (58 mg, 172,24 µmol, 31 % de rendimiento, 94 % de pureza, HCl) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 1,26 - 1,39 (m, 1 H), 1,81 - 1,94 (m, 1 H), 2,19 (dtd, J=9,19, 6,87, 6,87, 4,34 Hz, 1 H), 4,87 - 5,18 (m, 1 H), 7,69 - 7,75 (m, 1 H), 7,81 (br d, J=7,82 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 281,2 (M+H)+.

Método sintético P

Ejemplo 71. (1S,2R)-N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-((metilamino)metil)ciclopropan-1-carboxamida

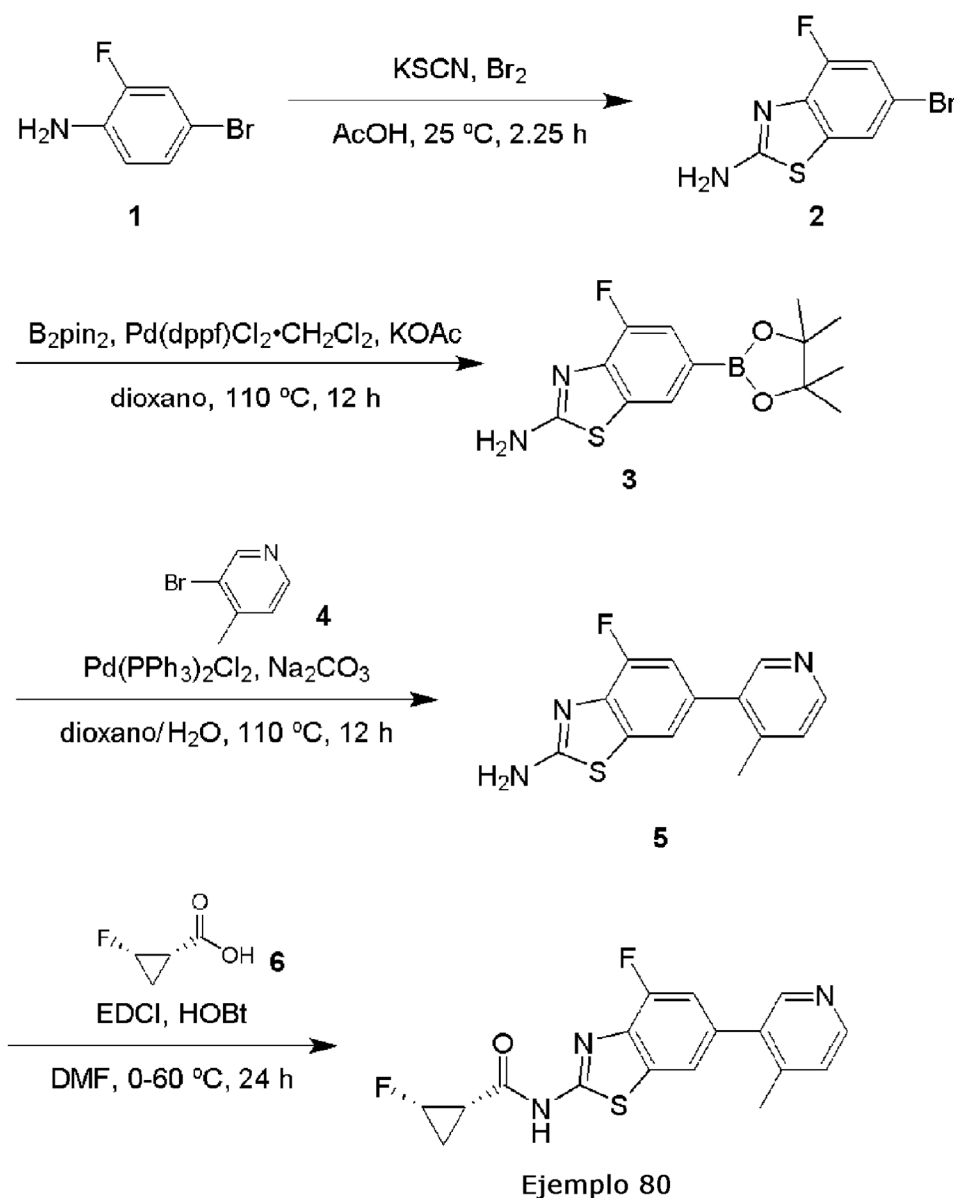


A una solución del **ejemplo 63** (210 mg, 589,20 µmol, 1 eq) en THF (10 ml) se adicionó TEA (59,62 mg, 589,20 µmol, 82,01 µl, 1 eq) y MsCl (67,49 mg, 589,20 µmol, 45,60 µl, 1 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Entonces se adicionó metanamina (2 M, 2,95 ml, 10 eq). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. LCMS mostró 40 % de la masa deseada y 25 % de material inicial. Se adicionó agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con EA (10 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (20 ml*2) y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por prep-HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 um; fase móvil: [agua (0,05 %HCl)-ACN]; B %: 20 %-40 %, 7,8 min) para dar el producto. El **ejemplo 71** (47 mg, 100,93 µmol, 17 % de rendimiento, 95 % de pureza, 2 HCl) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

RMN ¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ = 7,74 (s, 1H), 7,87 - 7,71 (m, 1H), 7,61 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,30 (dt, J=5,7, 7,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,02 (t, J=8,9 Hz, 1H), 3,88 (br d, J=6,5 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,87 (dt, J=5,7, 8,2 Hz, 1H), 1,71 (qd, J=7,9, 15,3 Hz, 1H), 1,30 - 1,06 (m, 2H); LCMS (electropulverización) m/z 370,0 (M+H)+.

Método sintético Q

Ejemplo 80. (1S,2S)-2-fluoro-N-(4-fluoro-6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida



Paso 1) 6-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina

- 5 A una solución del **compuesto 1** (1 g, 5,26 mmol, 1 eq) en AcOH (10 ml) se adicionó tiocianatopotasio (2,05 g, 21,05 mmol, 2,05 ml, 4 eq). A la solución se adicionó gota a gota a 25 °C durante 15 minutos bromo (1,68 g, 10,53 mmol, 542,61 µl, 2 eq) en AcOH (3 ml). Después del final del goteo, la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover AcOH. El pH se ajustó a 7 con NaOH 1M y la mezcla se extrajo con EA (50 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 0:1). El **compuesto 2** (307 mg, 1,24 mmol, 23 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,86 (s, 2H), 7,77 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J*=1,8, 10,5 Hz, 1H).

- 15 Paso 2) 4-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina

A una solución del **compuesto 2** (307 mg, 1,24 mmol, 1 eq) y B₂pin₂ (473,27 mg, 1,86 mmol, 1,5 eq) en dioxano (5 ml) se adicionó Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (101,47 mg, 124,25 µmol, 0,1 eq) y AcOK (365,82 mg, 3,73 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h bajo N₂. Entonces, la mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1:1). El **compuesto 3** (322 mg, 1,09 mmol, 88 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,89 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,21 (d, J=11,1 Hz, 1H), 1,29 (s, 12H).

Paso 3) 4-fluoro-6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-amina

- 5 A una solución del **compuesto 3** (150 mg, 509,94 μmol, 1 eq) y **compuesto 4** (105,27 mg, 611,93 μmol, 67,91 μl, 1,2 eq) en dioxano (5 ml) y H₂O (1 ml) se adicionó Pd(PPh₃)₂Cl₂ (35,79 mg, 50,99 μmol, 0,1 eq) y Na₂CO₃ (162,14 mg, 1,53 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h bajo N₂. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. El residuo se diluyó con 20 ml y se extrajo con acetato de etilo (20 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-TLC (placa de gel de sílice, éter de petróleo: Acetato de etilo = 0:1). El **compuesto 5** (50 mg, 160,05 μmol, 31 % de rendimiento, 83 % de pureza) se obtuvo como un sólido blanco

Paso 4) (1S,2S)-2-fluoro-N-(4-fluoro-6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida

- 15 A una solución del **compuesto 5** (50 mg, 160,05 μmol, 1 eq) y **compuesto 6** (19,99 mg, 192,05 μmol, 1,2 eq) en DMF (2 ml) se adicionó EDCI (61,36 mg, 320,09 μmol, 2 eq) y HOBt (43,25 mg, 320,09 μmol, 2 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (20 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μm; fase móvil: [agua (0,1 %TFA)-ACN]; B %: 15 %-36 %, 7 min). El **ejemplo 80** (8,9 mg, 13,94 μmol, 8 % de rendimiento, 89 % de pureza, 2TFA) se obtuvo como un sólido blanco.

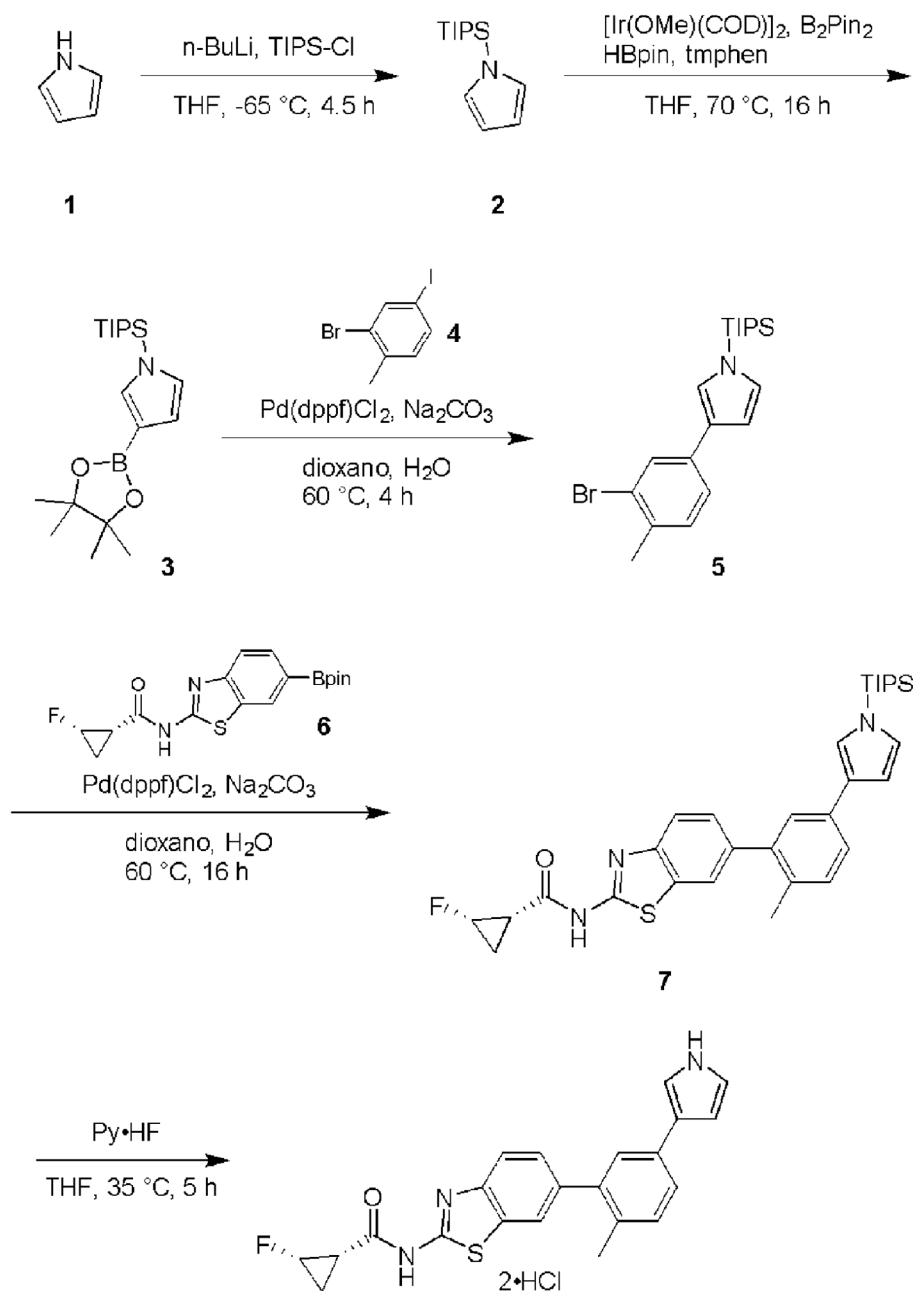
- 25 RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13,07 (s, 1H), 8,64 (br d, J=7,7 Hz, 2H), 7,95 (br d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,47 (br d, J=11,5 Hz, 1H), 5,17 - 4,96 (m, 1H), 2,43 (br s, 3H), 2,23 (td, J=6,9, 13,5 Hz, 1H), 1,83 - 1,70 (m, 1H), 1,34 (qd, J=6,4, 15,1 Hz, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 346,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 85. (1S,2S)-N-(6-(5-etinil-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida

- 30 Usando ((3-bromo-4-metilfenil)etinil)trimetilsilano, se obtuvo el compuesto del título como se describe para el método sintético B

Método sintético R

- 35 **Ejemplo 91. 3-(2-((1S,2S)-2-fluorociclopropan-1-carboxamido)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)-N,4-dimetilbenzamida. Sal de 2 HCl**



Paso 1) 1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol

- 5 Se adicionó n-BuLi (2,2 M, 16,21 ml, 1,20 eq) gota a gota a la solución del **compuesto 1** (2 g, 29,81 mmol, 2,07 ml, 1 eq) en THF (40 ml) a -65 °C, y toda la mezcla se agitó durante 0,5 h a -65 °C. Se adicionó TIPSCI (6,32 g, 32,76 mmol, 7,01 ml, 1,10 eq) a la mezcla, y toda la mezcla se agitó durante 4 h a -65 °C. Se adicionó solución acuosa saturada de cloruro de amonio (40 ml) a la mezcla a 0 °C, y toda la mezcla se extrajo con EtOAc (40 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío para dar un residuo.
- 10 El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, éter de petróleo) para proporcionar el **compuesto 2** (5,6 g, 25,06 mmol, 84 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

RMN ¹ H (400 MHz, CDCl₃) δ = 6,81 (t, J=1,8 Hz, 2H), 6,32 (t, J=1,9 Hz, 2H), 1,52 - 1,39 (m, 3H), 1,10 (d, J=7,5 Hz, 18H).

- 15 Paso 2) 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol

A una solución de dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I) (47,47 mg, 71,61 μmol, 0,02 eq) en THF (15 ml) se

adicionaron 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (33,84 mg, 143,22 μmol , 0,04 eq) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (45,82 mg, 358,06 μmol , 51,95 μl , 0,1 eq). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 3 veces, y entonces la mezcla se agitó a 15 °C durante 0,5 h bajo atmósfera de nitrógeno. Entonces se adicionaron el **compuesto 2** (800 mg, 3,58 mmol, 884,96 μl , 1 eq) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (909,24 mg, 3,58 mmol, 1 eq). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 3 veces, y entonces la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se extinguió al diluir con EtOAc (40 ml), y entonces se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 100/1, el producto salió en éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1) para proporcionar el **compuesto 3** (900 mg, 2,58 mmol, 71 % de rendimiento) como sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,23 (t, J=1,4 Hz, 1H), 6,81 (t, J=2,2 Hz, 1H), 6,62 (dd, J=1,2, 2,5 Hz, 1H), 1,46 (quin, J=7,5 Hz, 3H), 1,32 (s, 12H), 1,09 (d, J=7,5 Hz, 19H).

Paso 3) 3-(3-bromo-4-metilfenil)-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol

A una solución del **compuesto 3** (180 mg, 515,18 μmol , 1 eq) y **compuesto 4** (137,68 mg, 463,67 μmol , 0,9 eq) en dioxano (4 ml) y H_2O (1 ml) se adicionó Na_2CO_3 (109,21 mg, 1,03 mmol, 2 eq) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (37,70 mg, 51,52 μmol , 0,1 eq). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 3 veces, y entonces la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se extinguió al diluir con EtOAc (40 ml), y entonces se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1, R_f = 0,8) para dar el **compuesto 5** como un aceite incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,70 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=1,7, 7,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,01 (t, J=1,7 Hz, 1H), 6,79 (t, J=2,4 Hz, 1H), 6,56 (dd, J=1,4, 2,6 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,48 (quin, J=7,5 Hz, 3H), 1,12 (d, J=7,5 Hz, 19H).

Paso 4) (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol-3-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida

A una solución del **compuesto 5** (130 mg, 311,38 μmol , 1 eq) y **compuesto 6** (112,79 mg, 311,38 μmol , 1 eq) en dioxano (3 ml) y H_2O (0,6 ml) se adicionó Na_2CO_3 (66,01 mg, 622,76 μmol , 2 eq) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (22,78 mg, 31,14 μmol , 0,1 eq). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 3 veces, y entonces la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y entonces la fase orgánica resultante se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y entonces la fase orgánica resultante se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 300-400, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1, el producto salió en éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1) para proporcionar el **compuesto 7** como un aceite marrón.

Paso 5) (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(1H-pirrol-3-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida Sal de 2 HCl

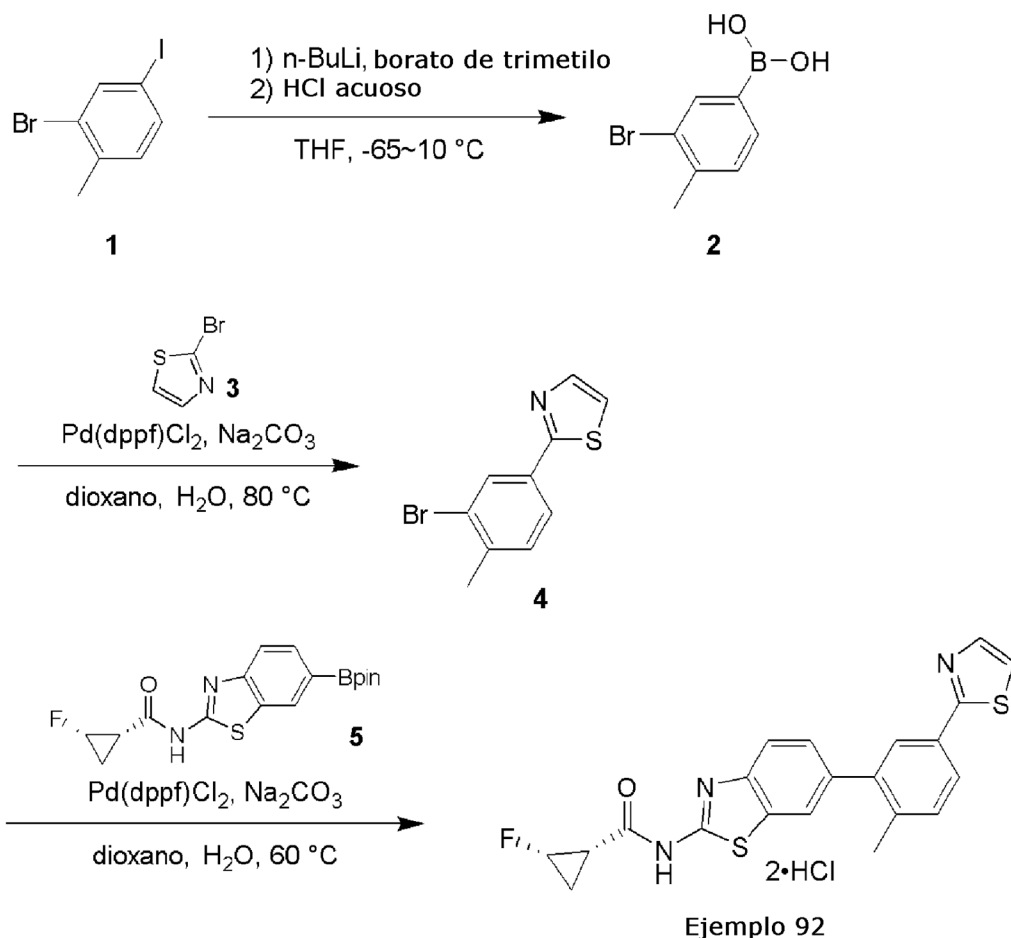
A una solución del **compuesto 7** (110 mg, 190,76 μmol , 1 eq) en THF (4 ml) se adicionó piridina;hidrofluoruro (1,10 g, 11,10 mmol, 1 ml). La mezcla se agitó a 35 °C durante 3 h. LC-MS mostró que quedaba 2 % del **compuesto 7**. La mezcla se agitó a 35 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y entonces la fase orgánica resultante se lavó con solución acuosa de HCl (4 ml, 0,5 M), salmuera (4 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-HPLC (condición HCl, columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μm ; fase móvil: [agua (0,05 %HCl)-ACN]; B %: 41 %-61 %, 11 min), seguido por liofilización. Pero HNMR mostró que el producto no estaba limpio, por lo que se diluyó con agua y se liofilizó de nuevo para proporcionar el **ejemplo 91** como un sólido blanquecino.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12,70 (s, 1H), 10,87 (br s, 1H), 7,98 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 3H), 7,27-7,18 (m, 2H), 6,77 (q, J=2,3 Hz, 1H), 6,43 (d, J=1,7 Hz, 1H), 5,17-4,91 (m, 1H), 2,27-2,23 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,83-1,67 (m, 1H), 1,31 (tdd, J=6,4, 9,0, 12,8 Hz, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 392,1 (M+H)+.

Método sintético S

Ejemplo 92.

(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(tiazol-2-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de 2 HCl



Paso 1) Ácido (3-bromo-4-metilfenil)borónico

5 El **compuesto 1** (3 g, 10,10 mmol, 1 eq) en THF (30 ml) se colocó en un matraz de fondo redondo de 250 ml. La solución de reacción se enfrió a -65 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se adicionó lentamente gota a gota n-BuLi (2,2 M, 5,05 ml, 1,1 eq) a la solución enfriada, la mezcla se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Se adicionaron gota a gota BORATO DE TRIMETILO (1,26 g, 12,12 mmol, 1,37 ml, 1,2 eq) a la solución anterior a la misma temperatura. La mezcla se agitó a -65 °C durante 1 h. Entonces, se removió el baño frío y la mezcla se agitó a -65 ~ 10 °C durante 16 h. La mezcla se acidificó por adición gota a gota de una solución de HCl (2 M, 5 ml) a la solución de reacción, que se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por MPLC inversa (condición FA, A:agua, B:MeCN, 40 % B). La fracción se concentró para remover el solvente, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para dar el **compuesto 2** (1,3 g, 6,05 mmol, 59 % de rendimiento) como un sólido blanco.

15 RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,15 (s, 0,5H), 7,95 (s, 0,3H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J=7,5 Hz, 0,3H), 7,37 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Hz, 0,3H), 2,37 (s, 3H), 2,34 (s, 0,9H).

20 Paso 2) 2-(3-bromo-4-metilfenil)thiazol

A una solución del **compuesto 2** (255 mg, 1 eq) y 2-bromotiazol (220 mg, 1,34 mmol, 120,88 µl, 1,13 eq) en dioxano (5 ml) y H₂O (1 ml) se adicionaron Pd(dppf)Cl₂ (86,84 mg, 118,69 µmol, 0,1 eq) y Na₂CO₃ (251,59 mg, 2,37 mmol, 2 eq). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 3 veces, y entonces la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 ml), y entonces la fase orgánica resultante se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 300-400, éter de petróleo/acetato de etilo =1/0 a 100/1, el producto salió en éter de petróleo/acetato de etilo =100/1) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por MPLC inversa (condición FA, A:agua, B:MeCN, 55 % B) para proporcionar el **compuesto 4** (40 mg, 157,39 µmol, 13 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,16 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,78 (dd, J=1,8, 7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J=7,9 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H).

Paso 3) (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(tiazol-2-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de 2 HCl

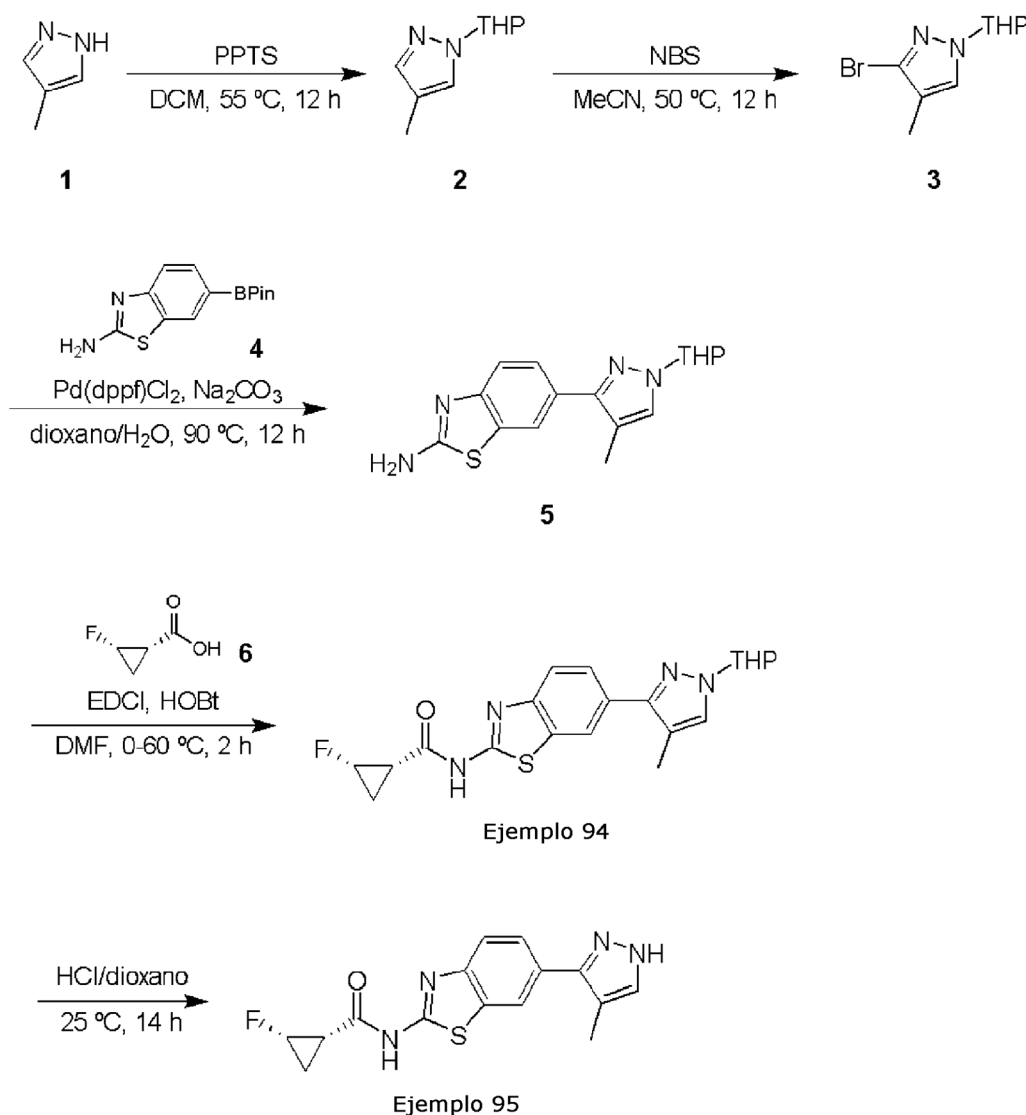
- 5 A una solución de (1S,2S)-2-fluoro-N-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropan-carboxamida (57,01 mg, 157,39 μ mol, 1 eq) y **compuesto 4** (40 mg, 157,39 μ mol, 1 eq) en dioxano (1 ml) y H₂O (0,2 ml) se adicionaron Na₂CO₃ (33,36 mg, 314,78 μ mol, 2 eq) y Pd(dppf)Cl₂ (11,52 mg, 15,74 μ mol, 0,1 eq). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 3 veces, y entonces la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y entonces la fase orgánica resultante se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 200-300, éter de petróleo/acetato de etilo =5/1 a 0/1) para proporcionar el producto. El producto se purificó por prep-HPLC (condición HCl, columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m; fase móvil: [agua (0,05 %HCl)-ACN]; B %: 48 % -65 %, 10 min), seguido de liofilización para proporcionar el **ejemplo 92** (25,8 mg, 53,00 μ mol, 33 % de rendimiento, 99 % de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo claro.
- 10
- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,88 (br s, 1H), 8,16 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, J=1,8, 7,9 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,88 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 5,33 - 5,01 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,40-2,33 (m, 1H), 1,96-1,77 (m, 1H), 1,53-1,36 (m, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 410,2 (M+H)+.

Método sintético T

20

Ejemplo 95.

(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metil-1H-pirazol-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida



Paso 1) 4-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol

A una solución del **compuesto 1** (2 g, 24,36 mmol, 1,96 ml, 1 eq) en DCM (30 ml) se adicionó PPTS (612,16 mg, 2,44 mmol, 0,1 eq) y 3,4-dihidro-2H-pirano (6,15 g, 73,08 mmol, 6,68 ml, 3 eq). La mezcla se agitó a 55 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. El residuo se diluyó con 80 ml y se extrajo con acetato de etilo (80 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 5:1). El **compuesto 2** (2,5 g, 15,04 mmol, 61 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ = 7,37 (d, 7=6,0 Hz, 2H), 5,32 (dd, 7=2,4, 9,7 Hz, 1H), 4,09 - 3,99 (m, 1H), 3,69 (dt, 7=2,8, 11,3 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,78 - 1,51 (m, 4H).

Paso 2) 3-bromo-4-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol

A una solución del **compuesto 2** (2,3 g, 13,84 mmol, 1 eq) en MeCN (23 ml) se adicionó NBS (2,46 g, 13,84 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó a 55 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0 a 50:1). El **compuesto 3** (2,4 g, 9,79 mmol, 70 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo.

RMN ¹H (400MHz CDCl₃) δ = 7,34 (s, 1H), 5,26 (dd, 7=2,4, 9,4 Hz, 1H), 4,09 - 3,99 (m, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 1H), 2,06 - 2,03 (m, 2H), 2,02 (d, 7=0,7 Hz, 3H), 1,78 - 1,54 (m, 4H).

Paso 3) 6-(4-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)benzo[d]tiazol-2-amina

A una solución del **compuesto 3** (1 g, 4,08 mmol, 1 eq) y **compuesto 4** (1,13 g, 4,08 mmol, 1 eq) en dioxano (10 ml) y H₂O (3 ml) se adicionó Na₂CO₃ (864,81 mg, 8,16 mmol, 2 eq) y Pd(dppf)Cl₂ (298,51 mg, 407,97 μmol, 0,1 eq). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h bajo N₂. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 1:1). El **compuesto 5** (780 mg, 2,11 mmol, 51 % de rendimiento, 85 % de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo.

Paso 4) (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida

A una solución del **compuesto 5** (350 mg, 946,23 μmol, 1 eq) y **compuesto 6** (136,43 mg, 1,31 mmol, 1,39 eq) en DMF (5 ml) se adicionó EDCI (418,80 mg, 2,18 mmol, 2,31 eq) y HOBt (295,20 mg, 2,18 mmol, 2,31 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (30 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml * 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-HPLC (columna: Luna C18 150*25 5u; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 48 %-68 %, 7,8 min). El **ejemplo 94** (200 mg, 482,83 μmol, 51 % de rendimiento, 96 % de pureza) se obtuvo como un sólido blanco. (se administrarían 50 mg).

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12,72 (br s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 3H), 5,36 (dd, 7=2,1, 10,0 Hz, 1H), 5,16 - 4,92 (m, 1H), 3,94 (br d, J=11,9 Hz, 1H), 3,68 - 3,58 (m, 1H), 2,28 - 2,19 (m, 4H), 2,16 - 2,05 (m, 1H), 2,02 - 1,89 (m, 2H), 1,81 - 1,65 (m, 2H), 1,60 - 1,50 (m, 2H), 1,31 (tdd, 7=6,4, 8,9, 12,8 Hz, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 401,1 (M+H)+.

Paso 5) (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metil-1H-pirazol-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida

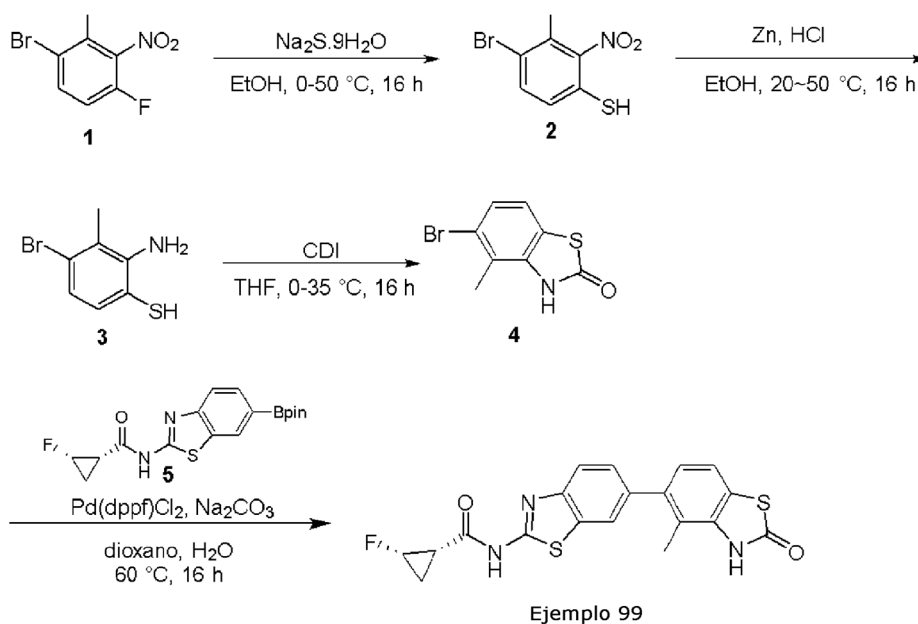
El **ejemplo 94** (140 mg, 338,61 μmol, 1 eq) se adicionó a HCl/dioxano (4 M, 3 ml, 35,44 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. LCMS mostró que quedaba -59 % del material inicial y se detectó -40 % de la masa deseada. Entonces, la mezcla se agitó a 40 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. El residuo se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con DCM (20 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-HPLC (columna: Luna C18 150*25 5u; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 31 %-51 %, 7,8 min). El **ejemplo 95** (41,4 mg, 130,87 μmol, 38 % de rendimiento, 100 % de pureza) se obtuvo como un sólido blanco.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12,46 (br s, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,47 (br s, 1H), 5,12 - 4,88 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 4H), 1,85 - 1,70 (m, 1H), 1,36 - 1,22 (m, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 317,2 (M+H)+.

Método sintético U

Ejemplo 99.

(1S,2S)-2-fluoro-N-(4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-[5,6'-bibenzo[d]tiazol]-2'-il)ciclopropan-1-carboxamida



Paso 1) 4-bromo-3-metil-2-nitrobenzenotiol

- 5 A una solución de $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (16,42 g, 68,37 mmol, 11,48 ml, 2 eq) en EtOH (80 ml) se adicionó gota a gota el **compuesto 1** (8 g, 34,18 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. La reacción se extinguió con HCl a pH =5 lentamente y entonces se extrajo con acetato de etilo (80 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (80 ml *2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró al vacío. El **compuesto 2** (2,5 g, crudo) como un sólido verde.
- 10 RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ = 7,21 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,53 (br s, 1H), 2,32 - 2,29 (m, 3H).

Paso 2) 2-amino-4-bromo-3-metilbenzenotiol

- 15 A una solución del **compuesto 2** (2,5 g, 10,08 mmol, 1 eq) (crudo) en EtOH (25 ml) se adicionó HCl (55,11 g, 151,15 mmol, 54,03 ml, 10 % de pureza, 15 eq) a 0 °C. Entonces se adicionó Zn (7,06 g, 107,92 mmol, 10,71 eq) y la mezcla se agitó a 35 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. Entonces la fase acuosa se lavó con éter de petróleo (100 ml*2). Entonces la fase acuosa por NaHCO_3 sólido a pH =5 lentamente y se filtró, la torta de filtro se concentró al vacío, entonces el filtrado se extrajo con acetato de etilo (100 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml *2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró al vacío. El **compuesto 3** (0,99 g, 4,54 mmol, 45 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.
- 20 RMN ^1H (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,14 - 7,09 (m, 1H), 6,94 - 6,86 (m, 1H), 5,59 - 5,49 (m, 2H), 2,28 (s, 3H).

Paso 3) 5-bromo-4-metilbenzo[d]tiazol-2(3H)-ona

- 25 A una solución de CDI (661,64 mg, 4,08 mmol, 1 eq) en THF (9 ml) se adicionó gota a gota el **compuesto 3** (0,89 g, 4,08 mmol, 1 eq) a 0 °C. Entonces, se adicionó la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 35 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (100 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100 ml*2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La solución se filtró y concentró al vacío. El **compuesto 4** (1,05 g, crudo) se obtuvo como un sólido blanquecino.
- 30 RMN ^1H (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12,28 - 11,73 (m, 1H), 7,33 (d, J=4,0 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H)

Paso 4) (1S,2S)-2-fluoro-N-(4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-[5,6'-bibenzo[d]tiazol]-2'-il)ciclopropan-1-carboxamida

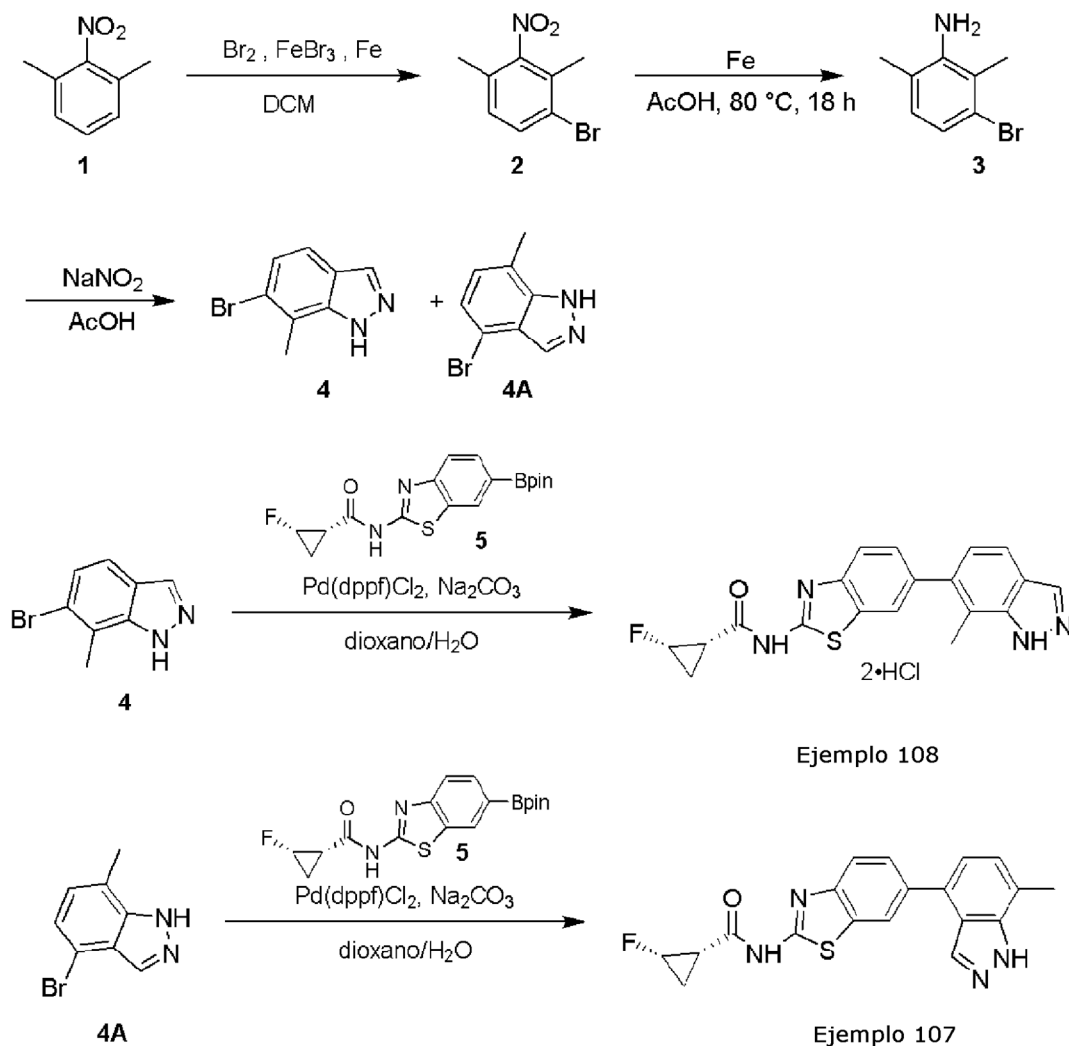
- 35 Una mezcla del **compuesto 4** (500 mg, 2,05 mmol, 1 eq), **compuesto 5** (506,47 mg, 1,40 mmol, 6,82e-1 eq), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (75,00 mg, 102,50 μmol , 0,05 eq), Na_2CO_3 (434,55 mg, 4,10 mmol, 2 eq) en dioxano (10 ml) y H_2O (2 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces, y entonces la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h bajo atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por prep-HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μm ; fase móvil: [agua (0,05 %HCl)-ACN]; B %: 35 %-55 %, 11 min) para dar el producto. El **ejemplo 99** (53 mg, 117,93 μmol , 5 % de rendimiento, 97 % de pureza, HCl) como un sólido blanco.
- 40 RMN ^1H (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12,75 - 12,70 (m, 1H), 11,78 - 11,74 (m, 1H), 7,95 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,17 - 4,94 (m, 1H), 2,29 - 2,18 (m, 4H), 1,81 - 1,71 (m, 1H),

1,36 - 1,28 (m, 1H): LCMS (electropulverización) m/z 400,1 (M+H)+.

Método sintético V

5 Ejemplo 107.

(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(7-metil-1H-indazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida



Ejemplo 108

Ejemplo 107

10

Paso 1) 1-bromo-2,4-dimetil-3-nitrobenceno

15

A una solución del **compuesto 1** (5 g, 33,08 mmol, 4,50 ml, 1 eq), FeBr_3 (195,52 mg, 661,54 μmol , 0,02 eq) y Fe (461,80 mg, 8,27 mmol, 0,25 eq) en DCM (50 ml) se adicionó Br_2 (5,81 g, 36,38 mmol, 1,88 ml, 1,1 eq) de DCM (5 ml) gota a gota a 15°C . La mezcla se agitó a 30°C durante 20 h. TLC mostró que la reacción estuvo completa. La mezcla se lavó con solución acuosa saturada de sulfato de sodio (100 ml*2), la fase orgánica se lavó con salmuera (150 ml) y se secó con sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtró y concentró al vacío. El residuo se usó para el siguiente paso sin purificación. El **compuesto 2** (7,2 g, 31,30 mmol, 94 % de rendimiento) se obtuvo como sólido blanco.

20

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ = 7,56 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Paso 2) 3-bromo-2,6-dimetilaniлина

25

A una solución del **compuesto 2** (7,2 g, 31,30 mmol, 1 eq) en AcOH (80 ml) se adicionó Fe (6,99 g, 125,19 mmol, 4 eq) a 10°C . La mezcla se agitó a 80°C durante 18 h. TLC indicó que la reacción estuvo completa. La mezcla se filtró y el filtrado se neutralizó con solución acuosa saturada de hidróxido de sodio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml*2), la fase orgánica se lavó con salmuera (150 ml) y se secó con sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtró y concentró

al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con éter de petróleo/acetato de etilo = 5:1. El **compuesto 3** (4,6 g, 22,99 mmol, 73 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite marrón.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ = 6,94 (d, 7=8,1 Hz, 1H), 6,80 (d, 7=8,1 Hz, 1H), 3,84 - 3,49 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Paso 3) 4-bromo-7-metil-1H-indazol

A una solución del **compuesto 3** (4,1 g, 20,49 mmol, 1 eq) en AcOH (50 ml) se adicionó NaNO₂ (1,70 g, 24,59 mmol, 1,2 eq) en H₂O (10 ml) gota a gota a 0 °C durante 30 min. La mezcla se agitó a 15 °C durante 18 h. LC-MS mostró que la reacción estuvo completa. La mezcla se vertió en H₂O (100 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró al vacío para proporcionar 5 g de producto crudo. 2 g del producto crudo se purificaron por prep-HPLC (columna: Phenomenex luna C18 250*50mm*10 μm; fase móvil: [agua (0,05 %HCl)-ACN]; B %: 30 %-60 %, 30 min, 40 % min), seguido de liofilización para proporcionar 0,3 g de sólido blanco, 0,3 g de sólido blanco se purificaron por prep-HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μm; fase móvil: [agua (0,05 %HCl)-ACN]; B %: 30 %-50 %, 11 min), seguido por liofilización. El **compuesto 4** (75 mg, 355,35 μmol, 1 % de rendimiento) se obtuvo como sólido blanco. El **compuesto 4A** (195 mg, 923,92 μmol, 4 % de rendimiento) se obtuvo como sólido blanco.

Compuesto 4 RMN ¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,02 (s, 1H), 7,50 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,29 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H).

Compuesto 4A RMN ¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ = 7,99 (s, 1H), 7,20 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J*=0,9, 7,5 Hz, 1H), 2,52 (d, 7=0,6 Hz, 3H).

Paso 4) (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(7-metil-1H-indazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida

A una solución del **compuesto 4A** (195 mg, 923,92 μmol, 1 eq) y **compuesto 5** (401,60 mg, 1,11 mmol, 1,2 eq) en dioxano (3 ml) y H₂O (0,5 ml) se adicionaron Na₂CO₃ (293,77 mg, 2,77 mmol, 3 eq) y Pd(dppf)Cl₂ (135,21 mg, 184,78 μmol, 0,2 eq) a 10 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 18 h. LC-MS mostró que la reacción estuvo completa. La mezcla se vertió en H₂O (10 ml), se formó una gran cantidad de sólido amarillo, se filtró y la torta de filtro se concentró al vacío. La torta de filtro se purificó por trituración con metanol (10 ml), se filtró y la torta de filtro se concentró. El **ejemplo 107** (149,2 mg, 385,61 μmol, 41 % de rendimiento, 94 % de pureza) se obtuvo como sólido amarillo.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13,30 (br s, 1H), 12,74 (br s, 1H), 8,35 - 8,20 (m, 2H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,21 (br s, 2H), 5,17 - 4,93 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,24 (br s, 1H), 1,83 - 1,69 (m, 1H), 1,31 (br s, 1H) : LCMS (electropulverización) *m/z* 367,0 (M+H)+.

Ejemplo 108.

(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(7-metil-1H-indazol-6-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida

Paso 1) (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(7-metil-1H-indazol-6-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida

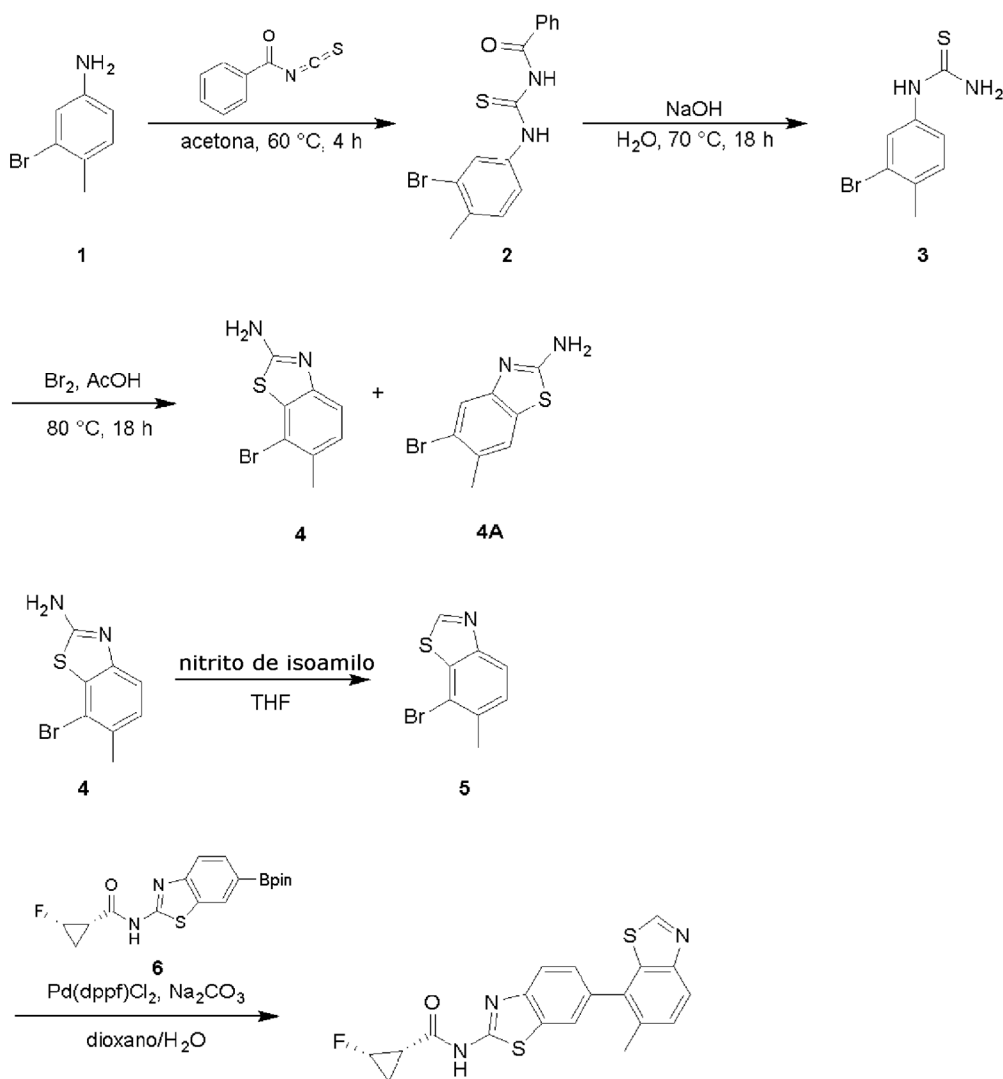
A una solución del **compuesto 4** (75 mg, 355,35 μmol, 1 eq) y **compuesto 5** (154,46 mg, 426,42 μmol, 1,2 eq) en dioxano (2 ml) y H₂O (0,5 ml) se adicionaron Na₂CO₃ (112,99 mg, 1,07 mmol, 3 eq) y Pd(dppf)Cl₂ (52,00 mg, 71,07 μmol, 0,2 eq) a 10 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 18 h. LC-MS mostró que la reacción estuvo completa. La mezcla se vertió en éter de petróleo (10 ml), se filtró con gel de sílice y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por prep-HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μm; fase móvil: [agua (0,05 %HCl)-ACN]; B %: 30 %-60 %, 10 min), seguido por liofilización. El **ejemplo 108** (26,4 mg, 59,61 μmol, 16 % de rendimiento, 99 % de pureza, 2HCl) se obtuvo como sólido blanco, que se verificó por 2D NMR.

RMN ¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,31 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,22 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 5,09 - 4,97 (m, 1H), 5,09 - 4,94 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,24 - 2,16 (m, 1H), 1,95 - 1,82 (m, 1H), 1,39 - 1,27 (m, 1H) : LCMS (electropulverización) *m/z* 367,1 (M+H)+.

Método sintético W

Ejemplo 111.

(1S,2S)-2-fluoro-N-(6'-metil-[6,7'-bibenzo[d]tiazol]-2-il)ciclopropan-1-carboxamida



Ejemplo 111

Paso 1) N-((3-bromo-4-metilfenil)carbamotioil)benzamida

- 5 A una solución del **compuesto 1** (5 g, 26,87 mmol, 1 eq) en acetona (50 ml) se adicionó isotiocianato de benzoilo (4,39 g, 26,87 mmol, 3,62 ml, 1 eq) en acetona (10 ml) gota a gota a 60 °C. La mezcla se calentó a reflujo a 60 °C durante 4 h. TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) mostró que el **compuesto 1** se consumió y una mancha principal. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por trituración con éter de petróleo (60 ml) y acetato de etilo (6 ml). El **compuesto 2** (8,77 g, 25,11 mmol, 93 % de rendimiento) se obtuvo como sólido blanco.

10

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ = 12,58 - 12,23 (m, 1H), 9,20 - 9,02 (m, 1H), 8,01 - 7,85 (m, 3H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 2,46 - 2,40 (m, 3H).

Paso 2) 1-(3-bromo-4-metilfenil)tiourea

15

A una solución del **compuesto 2** (8,77 g, 25,11 mmol, 1 eq) en H₂O (80 ml) se adicionó NaOH (4,02 g, 100,45 mmol, 4 eq) a 10 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 18 h. TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) mostró que el **compuesto 2** se consumió y una mancha principal. La mezcla se acidificó con una solución de ácido clorhídrico (2 N) a pH= 2-3 y se formó una gran cantidad de sólido blanco. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se secó. El residuo se purificó por trituración con acetato de etilo (40 ml). El **compuesto 3** (4,65 g, 18,97 mmol, 75 % de rendimiento) se obtuvo como sólido blanco.

20

RMN ¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ = 7,61 (s, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 2,37 (s, 3H).

25 Paso 3) 7-bromo-6-metilbenzo[d]tiazol-2-amina

A una solución del **compuesto 3** (4,65 g, 18,97 mmol, 1 eq) en CH₃COOH (80 ml) se adicionó Br₂ (3,33 g, 20,87 mmol, 1,08 ml, 1,1 eq) a 10 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se vertió en H₂O (80 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por trituración con éter de petróleo (50 ml) y acetato de etilo (10 ml), se filtró y la torta de filtro se concentró para proporcionar 7-bromo-6-metil-1,3-benzotiazol-2-amina. El licor de filtro se concentró, se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1 para proporcionar 5-bromo-6-metil-1,3-benzotiazol-2-amina. El **compuesto 4** (1,3 g, 5,34 mmol, 28 % de rendimiento, 99 % de pureza) se obtuvo como sólido blanco. El **compuesto 4A** (870 mg, 3,58 mmol, 18 % de rendimiento) se obtuvo como sólido blanco.

Compuesto 4 RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,55 (s, 2H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 2,35 (s, 3H).

Compuesto 4A RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ = 7,73 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,21 (br s, 2H), 2,45 (s, 3H).

Paso 4) 7-bromo-6-metilbenzo[d]tiazol

A una solución del **compuesto 4** (300 mg, 1,23 mmol, 1 eq) en THF (10 ml) se adicionó NITRITO DE ISOAMILO (288,81 mg, 2,47 mmol, 331,97 µl, 2 eq) a 10 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 18 h. LC-MS mostró que el **compuesto 4** se consumió y un pico principal de masa deseada. La mezcla se vertió en H₂O (20 ml), la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró al vacío. TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1) mostró una mancha principal. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1. El **compuesto 5** (180 mg, 788,31 µmol, 63 % de rendimiento, 99 % de pureza) se obtuvo como sólido amarillo.

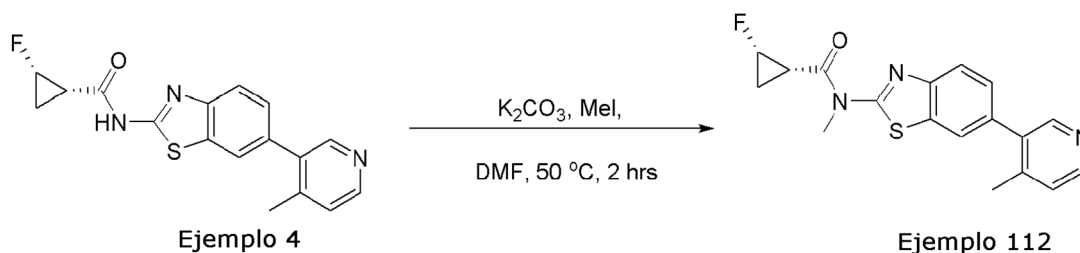
Paso 5) (1S,2S)-2-fluoro-N-(6'-metil-[6,7'-bibenzo[d]tiazol]-2-il)ciclopropan-1-carboxamida

A una solución del **compuesto 5** (160 mg, 700,72 µmol, 1 eq) y **compuesto 6** (304,58 mg, 840,86 µmol, 1,2 eq) en dioxano (3 ml) y H₂O (0,6 ml) se adicionaron Pd(dppf)Cl₂ (102,54 mg, 140,14 µmol, 0,2 eq) y Na₂CO₃ (74,27 mg, 700,72 µmol, 1 eq) a 10 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla se vertió en éter de petróleo (10 ml), se filtró con gel de sílice y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por prep-HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 µm; fase móvil: [agua (0,05 %HCl)-ACN]; B %: 44 %-64 %, 9 min), seguido por liofilización. El **ejemplo 111** (60 mg, 156,31 µmol, 22 % de rendimiento, 99 % de pureza) se obtuvo como sólido amarillo.

RMN ¹H (400MHz, METANOL-*d*₄) δ = 9,60 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=1,7, 8,3 Hz, 1H), 5,05 (dt, J=3,9, 6,2 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,22 (dtd, J=4,3, 6,9, 9,1 Hz, 1H), 1,96 - 1,83 (m, 1H), 1,39 - 1,28 (m, 1H) : LCMS (electropulverización) m/z 384,0 (M+H)⁺.

Método sintético X

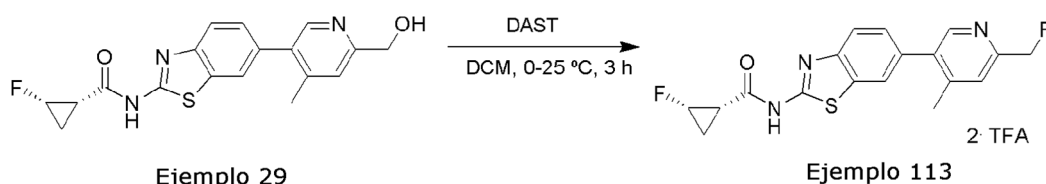
Ejemplo 112. (1S,2S)-2-fluoro-N-metil-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida



Se disolvió MeI (28 µl, 0,45 mmol, 1,5 eq.) en N,N-dimetil formamida (1 ml) y se vertió gota a gota en una solución agitada del **ejemplo 4** (100 mg, 0,3 mmol, 1 eq.) y K₂CO₃ (124 mg, 0,9 mmol, 3 eq.) en N,N-dimetil formamida (2 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h bajo N₂. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2) y agua (20 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Mg₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un producto crudo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice de ruta corta (gradiente de EA 100 %). Las precipitaciones resultantes se recolectaron por filtración y se lavaron con éter y se secaron para dar el **ejemplo 112** como un sólido blanco. (47 mg, 0,14 mmol, rendimiento 46 %).

RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,44-8,41 (m, 2H), 8,04 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, J12 = 1,6 Hz, J13 = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,35 Hz, 1H), 5,21 (J12 = 2,9 Hz, J13 = 66,27 Hz, 1H), 3,95 (s, N-CH₃, 3H), 2,66-2,62 (m, 1H), 2,29 (s, Me, 3H), 1,83-1,79 (m, 1H), 1,35-1,31 (m, 1H) : LCMS (electropulverización) m/z 342,1 (M+H)⁺.

Método sintético Y

Ejemplo 113. (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(6-(fluorometil)-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida Sal de TFA

5

A una solución del **ejemplo 29** (380 mg, 1,06 mmol, 1 eq) en DCM (5 ml) se adicionó DAST (685,52 mg, 4,25 mmol, 561,90 μ l, 4 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 30 °C durante 3 h bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y entonces la fase orgánica resultante se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por pre-HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m; fase móvil: [agua (0,1 %TFA)-ACN]; B %: 20 %-50 %, 10 min).

10

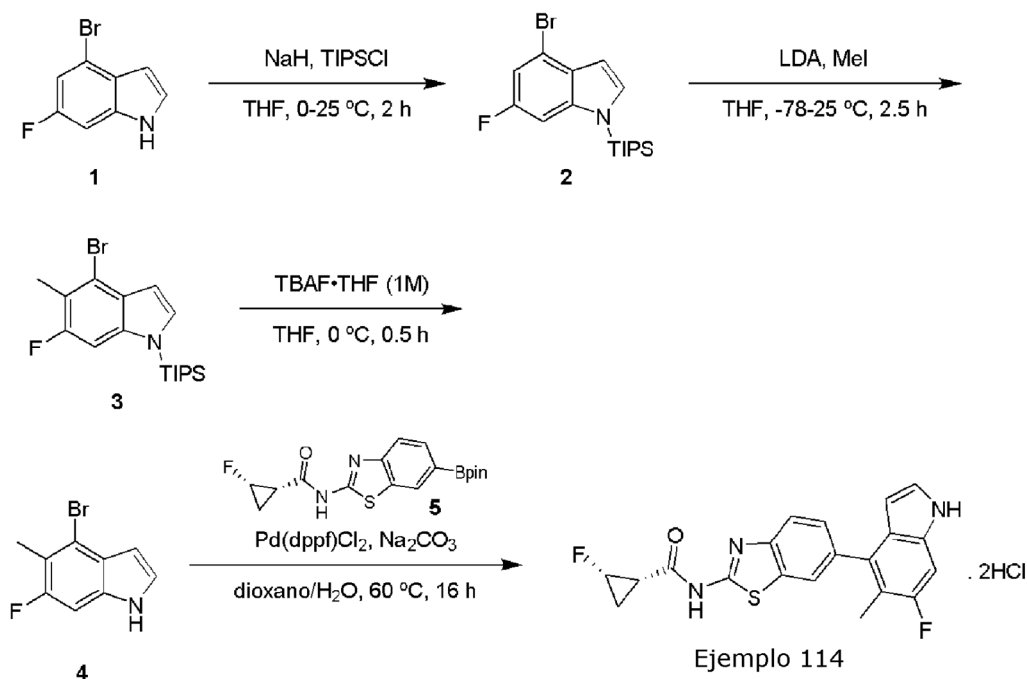
El **ejemplo 113** (62 mg, 102,38 μ mol, 9 % de rendimiento, 97 % de pureza, 2TFA) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1,32 (ddt, J=12,84, 8,99, 6,33, 6,33 Hz, 1 H), 1,69 - 1,82 (m, 1 H), 2,20 - 2,28 (m, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 4,93 - 5,17 (m, 1 H), 5,46 (s, 1 H), 5,57 (s, 1 H), 7,48 (dd, J=8,31, 1,83 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,84 (d, J=8,31 Hz, 1 H), 8,07 (d, J=1,59 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 12,77 (br s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 360,0 (M+H)⁺.

20

Método sintético Z

Ejemplo 114. (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(6-fluoro-5-metil-1H-indol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de 2HCl

25

Paso 1) 4-bromo-6-fluoro-1-(triisopropilsilil)-1H-indol

30

A una solución del **compuesto 1** (900 mg, 4,20 mmol, 1 eq) en THF (9 ml) se adicionó NaH (201,82 mg, 5,05 mmol, 60 % de pureza, 1,2 eq) a 0 °C durante 30 min. Entonces, se adicionó TIPSCl (972,86 mg, 5,05 mmol, 1,08 ml, 1,2 eq) a la mezcla. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (20 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo: Acetato de etilo = 1:1 a 100:0). El **compuesto 2** (1,5 g, 4,05 mmol, 96 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo.

35

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ = 7,28 - 7,26 (m, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 2H), 6,65 (dd, J=0,9, 3,3 Hz, 1H), 1,67 (m, J=7,5 Hz, 3H), 1,15 (d, J=7,6 Hz, 18H).

5 Paso 2) 4-bromo-6-fluoro-5-metil-1-(triisopropilsilil)-1H-indol

A una solución del **compuesto 2** (500 mg, 1,35 mmol, 1 eq) en THF (5 ml) se adicionó LDA (2 M, 1,01 ml, 1,5 eq) a -78 °C durante 30 min bajo atmósfera de N₂. Entonces se adicionó Mel (287,42 mg, 2,02 mmol, 126,06 µl, 1,5 eq) a la mezcla. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se extinguió por adición con NH₄Cl acuoso saturado (3 ml) a 25 °C, y entonces se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (20 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto crudo. El **compuesto 3** (500 mg, crudo) se obtuvo como un aceite amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

15 Paso 3) 4-bromo-6-fluoro-5-metil-1H-indol

A una solución del **compuesto 3** (500 mg, 1,30 mmol, 1 eq) en THF (8 ml) se adicionó TBAF·THF (1 M, 1,30 ml, 1 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. El residuo se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (20 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-TLC (placa de gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por prep-HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 µm; fase móvil: [agua (0,1 % TFA)-ACN]; B %: 48 %-78 %, 10 min). La fracción cortada se concentró a presión reducida para remover ACN, el residuo se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto. El **compuesto 4** (100 mg, 438,48 µmol, 33 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ = 8,21 (s, 1H), 7,20 (dd, J=2,4, 3,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J=9,8 Hz, 1H), 6,60 - 6,52 (m, 1H), 2,44 (d, J=2,6 Hz, 3H).

Paso 4) (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(6-fluoro-5-metil-1H-indol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de 2HCl

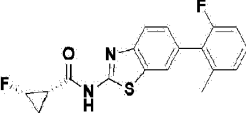
A una solución del **compuesto 4** (100 mg, 438,48 µmol, 1 eq) y **compuesto 5** (190,59 mg, 526,18 µmol, 1,2 eq) en dioxano (2 ml) y H₂O (0,5 ml) se adicionó Pd(dppf)Cl₂ (32,08 mg, 43,85 µmol, 0,1 eq) y Na₂CO₃ (92,95 mg, 876,96 µmol, 2 eq) bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (10 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por prep-HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 µm; fase móvil: [agua (0,05 %HCl)-ACN]; B %: 43 %-63 %, 10 min). El **ejemplo 114** (14,4 mg, 27,77 µmol, 6 % de rendimiento, 88 % de pureza, 2HCl) se obtuvo como un sólido morado.

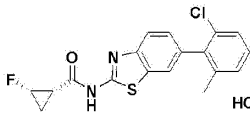
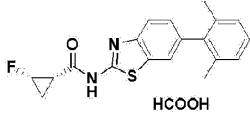

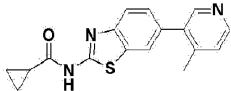
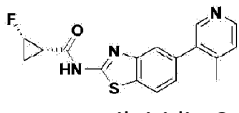
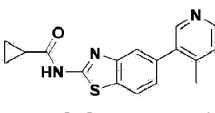
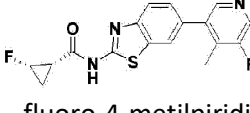
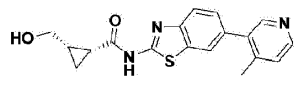
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12,75 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 7,98 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 7,19 (d, J=10,5 Hz, 1H), 6,04 - 6,00 (m, 1H), 5,16 - 4,94 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 2,14 (d, J=2,6 Hz, 3H), 1,84 - 1,68 (m, 1H), 1,38 - 1,25 (m, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 384,10 (M+H)+.

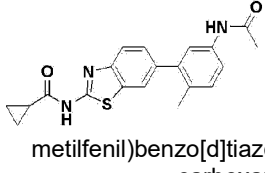
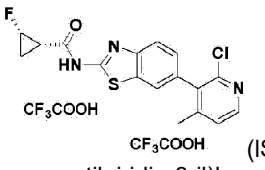
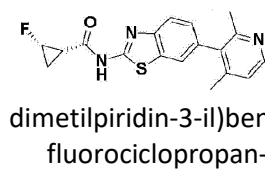
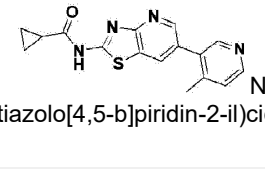
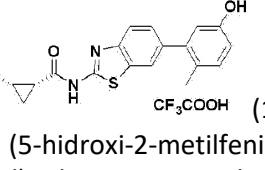
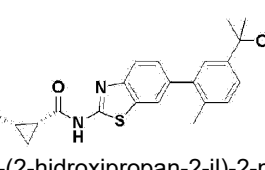
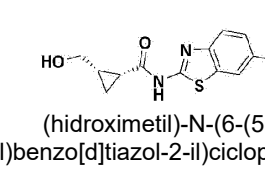
La tabla 1 a continuación muestra los compuestos de los ejemplos junto con los métodos sintéticos generales usados para elaborar los compuestos y los datos de caracterización.

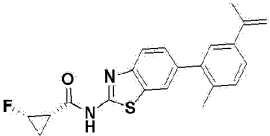
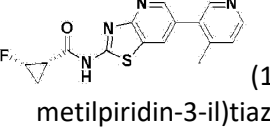
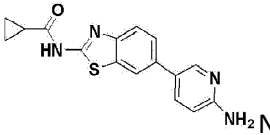
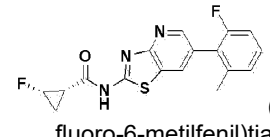
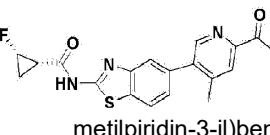
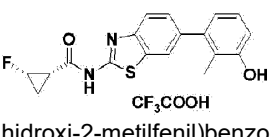
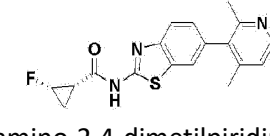
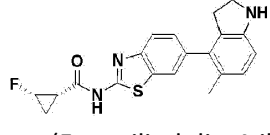
50 Tabla 1. Compuestos de ejemplos

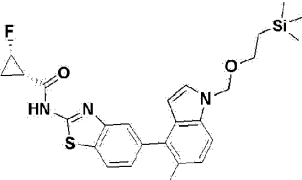
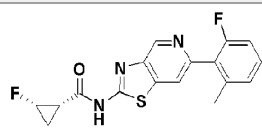
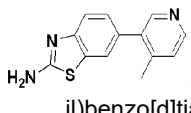
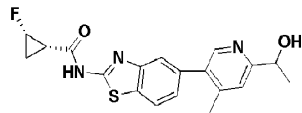
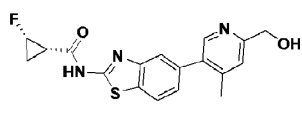
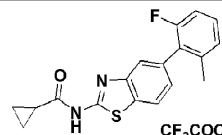
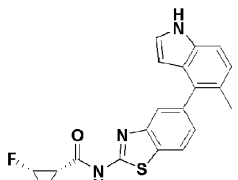
[Tabla 1]

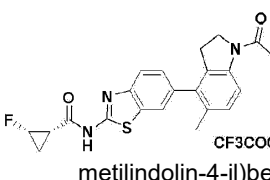
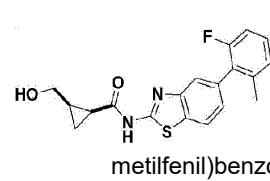
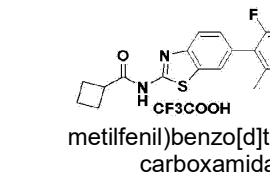
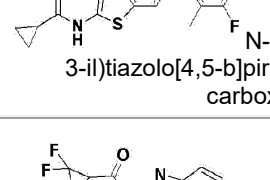
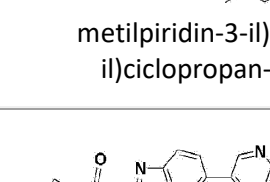
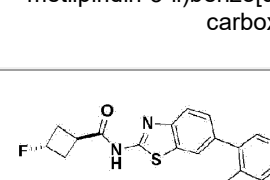
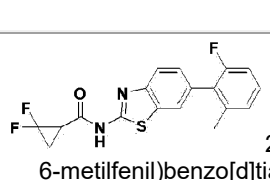
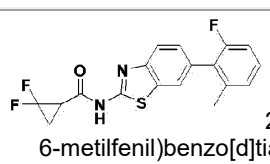
Ej No.	Estructura / Nombre	RMN ¹ H / MS (M+1)	Método sintético
1	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,75 (br s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,33 (br d, J=8,2 Hz, 2H), 7,20 - 7,11 (m, 2H), 5,16 - 4,92 (m, 1H), 2,23 (td, J=6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,82 - 1,68 (m, 1H), 1,37 - 1,25 (m, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 345,00 (M+H)+.	A

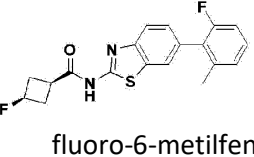
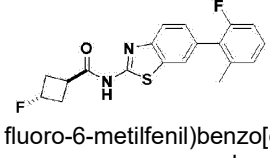
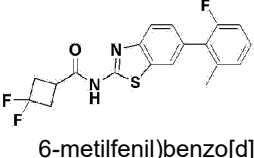
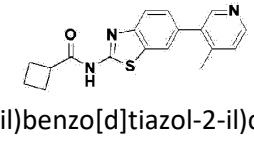
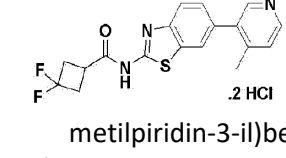
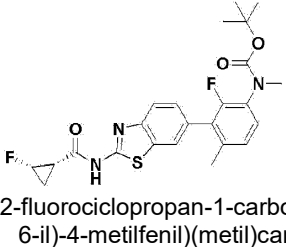
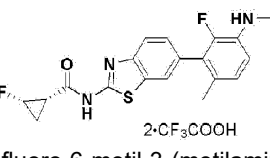
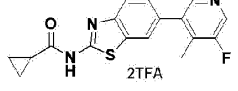
Ej No.	Estructura / Nombre	RMN ¹ H / MS (M+1)	Método sintético
2	 (1S,2S)-N-(6-(2-cloro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida. Sal de FA	RMN ¹ H (400MHz, CDC13) δ = 7,85 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,34 (dd, J=2,3, 7,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 2H), 5,03 - 4,81 (m, 1H), 2,10 (d, J=2,0 Hz, 3H), 2,07 - 1,96 (m, 2H), 1,45 - 1,37 (m, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 361,20 (M+H)+.	B
3	 (1S,2S)-N-(6-(2,6-dimetilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida. Sal de FA	RMN ¹ H (400MHz, CDCl ₃) δ = 7,83 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=1,6, 8,3 Hz, 2H), 7,20 - 7,17 (m, 1H), 7,15 - 7,11 (m, 2H), 5,03 - 4,81 (m, 1H), 2,04 (d, J=2,5 Hz, 6H), 1,97 (d, J=5,4 Hz, 1H), 1,43 - 1,35 (m, 1H), 1,26 (br s, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 341,20 (M+H)+.	B
4	 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de 2 HCl	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,81 (br s, 1H), 8,67 (br d, J=12,7 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,53 (br d, J=8,7 Hz, 1H), 5,16 - 5,11 (m, 1H), 5,00 - 4,95 (m, 1H), 2,45 (br s, 3H), 2,29 - 2,20 (m, 2H), 1,81 - 1,69 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (in, 1H), LCMS (electropulverización) m/z 328,10 (M+H)+.	A
5*	 N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-carboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆); δ 12,69 (s, CONH), 8,44-8,42 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,03-2,00 (m, 1H), 0,98-0,96 (m, 4H); LCMS (electropulverización) m/z 310,05 (M+H)+.	C
6*	 (1S,2S)-2-fluoro-N-(5-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆); δ 12,77 (s, CONH), 8,45 (s, 2H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 5,05 (td, J12 = 3,3 Hz, 113 = 65,7 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,23-2,24 (m, 1H), 1,76 (dd, 112 = 3,6 Hz, 113 = 23,2 Hz, 1H), 1,32 (dd, 112 = 4,4 Hz, 113 = 11,6 Hz, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 328,10 (M+H)+.	A
7*	 N-(5-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-carboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆); δ 12,71 (s, CONH), 8,45 (s, 2H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,01 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 0,97 (t, J = 3,8 Hz, 4H); LCMS (electropulverización) m/z 310,05 (M+H)+.	C
8	 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆); δ 12,78 (s, CONH), 8,50 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 4,08 (s, 1H), 5,05 (td, J12 = 3,8 Hz, J13 = 65,8 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,23-2,24 (m, 1H), 1,75 (dd, J12 = 3,8 Hz, J13 = 23,4 Hz, 1H), 1,32 (dd, J12 = 2,6 Hz, J13 = 7,0 Hz, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 328,10 (M+H)+.	B
9	 (1R,2S)-2-(hidroximetil)-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ= 8,39 (br s, 2H), 8,24 (br s, 1H), 7,92 - 7,79 (m, 2H), 7,49 - 7,33 (m, 2H), 3,87 (dd, J=5,9, 11,5 Hz, 1H), 3,69 (dd, J=8,5, 11,6 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,12 (dt, J=5,7, 8,0 Hz, 1H), 1,81 - 1,66 (m, 1H), 1,29 - 1,14	K

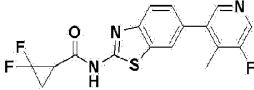
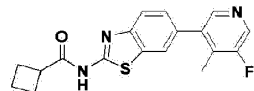
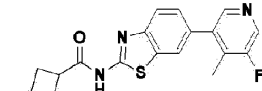
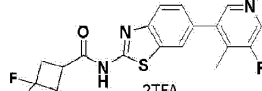
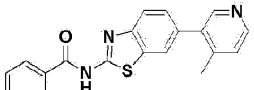
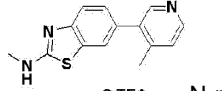
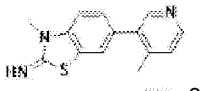
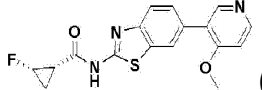
Ej No.	Estructura / Nombre	RMN ¹ H / MS (M+1)	Método sintético
		(m, 2H); LCMS (electropulverización) m/z 340,00 (M+H)+.	
10*	 <p>N-(6-(5-acetamido-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-carboxamida</p>	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d ₆); δ 12,66 (s, CONH), 9,90 (s, CONH), 7,91 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 0,96 (t, J = 4,0 Hz, 4H); LCMS (electropulverización) m/z 349,00 (M+H)+.	B
11	 <p>(1S,2S)-N-(6-(2-cloro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida. Sal de 2TFA</p>	RMN 1H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,78 (br s, 1H), 8,29 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=1,2, 8,3 Hz, 1H), 5,17-4,93 (m, 1H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,83-1,69 (m, 1H), 138-127 (m, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 362,10 (M+H)+.	B
12	 <p>(1S,2S)-N-(6-(2,4-dimetilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida</p>	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d ₆); δ 12,78 (s, CONH), 8,43 (s, 1H), 7,87-7,84 (m, 2H), 7,40 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, J ₁₂ = 0,8 Hz, J ₁₃ = 8,0 Hz, 1H), 5,05 (td, J ₁₂ = 3,3 Hz, J ₁₃ = 65,7 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,22-2,24 (m, 1H), 1,78-1,73 (m, 1H), 1,31-1,23 (m, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 342,10 (M+H)+.	A
13*	 <p>N-(6-(4-metilpiridin-3-il)tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)ciclopropan-carboxamida</p>	RMN 1H (400 MHz, DMSO); δ 12,98 (brs, 1H), 8,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,39 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,02-0,98 (m, 4H); LCMS (electropulverización) m/z 311,0 (M+H)+.	C
14	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(5-hidroxi-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de TFA</p>	RMN 1H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,73 (br s, 1H), 7,92 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=1,8, 8,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,72 - 6,64 (m, 2H), 5,17 - 4,93 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,82 - 1,68 (m, 1H), 1,31 (tdd, J=6,3, 8,9, 12,8 Hz, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 343,2 (M+H)+.	D
15	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(5-(2-hidroxi-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 1,29 (dq, J=15,12, 6,42 Hz, 1 H), 1,43 (s, 6 H), 1,66 - 1,84 (m, 1 H), 2,16 - 2,22 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 4,91 - 5,14 (m, 1 H), 4,98 (s, 1 H), 7,22 (d, J=8,53 Hz, 1 H), 7,32 - 7,36 (m, 2 H), 7,38 (dd, J=8,28, 1,51 Hz, 1 H), 7,76 (d, J=8,28 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 12,61 (br s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 385,3 (M+H)+.	E
16 *	 <p>(1R,2S)-2-(hidroximetil)-N-(6-(5-metil-1H-indol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida</p>	LCMS (electropulverización) m/z 378,46 (M+H)+.	K

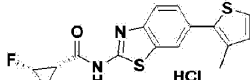
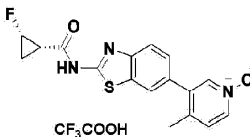
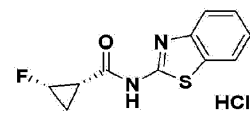
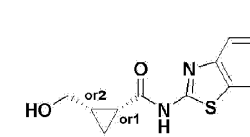
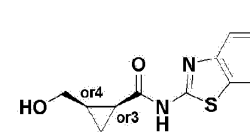
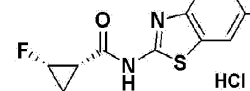
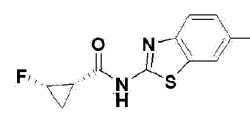
Ej No.	Estructura / Nombre	RMN ¹ H / MS (M+1)	Método sintético
17	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(prop-1-en-2-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 1,29 (br s, 1 H), 1,64 - 1,80 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 2,18 (br s, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 4,93 - 5,12(m, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 5,44 (s, 1 H), 7,29 (d, <i>J</i> =7,91 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,38 (br d, <i>J</i> =8,53 Hz, 1 H), 7,42 (br d, <i>J</i> =7,91 Hz, 1 H), 7,74 (br d, <i>J</i> =8,16 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 11,65 - 13,53 (m, 1 H); LCMS (electropulverización) <i>m/z</i> 367,3 (M+H) ⁺ .	E
18*	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 13,06(s, 1H), 8,57-8,55(m, 2H), 8,49-8,47(m, 2H), 7,40-7,38(m, 1H), 5,16-4,99(m, 1H), 2,23(s, 3H), 2,28-2,25(m, 1H), 1,80-1,74(m, 1H), 1,37-1,32(m, 1H); LCMS (electropulverización) <i>m/z</i> 329,0 (M+H) ⁺ .	F
19*	 <p>N-(6-(6-aminopiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 12,62 (s, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> =6 Hz, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> =3 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,62 (dd, <i>J</i> =4, 4 Hz, 1H), 6,53 (d, <i>J</i> =22 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 2,00 (m, 1H), 0,96 (m, 4H); LCMS (electropulverización) <i>m/z</i> 311,38 (M+H) ⁺ .	C
20	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 13,05(s, 1H), 8,45(s, 2H), 7,40-7,35(m, 1H), 7,23-7,15(m, 2H), 5,14-4,98(m, 1H), 2,39-2,26(m, 1H), 2,21(s, 3H), 1,78-1,73(m, 1H), 1,36-1,31(m, 1H); LCMS (electropulverización) <i>m/z</i> 346,0 (M+H) ⁺ .	F
21*	 <p>(1S,2S)-N-(5-(6-acetil-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ = 1,28 - 1,44 (m, 1 H), 1,93 - 2,10 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,77 (s, 3 H), 4,73 - 4,97 (m, 1 H), 7,29 (dd, <i>J</i> =8,22, 1,57 Hz, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> =1,25 Hz, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> =8,16 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,55 (s, 1 H), 10,23 (br s, 1 H); LCMS (electropulverización) <i>m/z</i> 370,3 (M+H) ⁺ .	B
22	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(3-hidroxi-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de TFA</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 12,71 (br s, 1H), 9,43 (br s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,35 (dd, <i>J</i> =1,0, 8,3 Hz, 1H), 7,09 - 7,01 (m, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 5,16 - 4,92 (m, 1H), 2,23 (td, <i>J</i> =6,8, 13,5 Hz, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,82 - 1,67 (m, 1H), 1,37 - 1,24 (m, 1H); LCMS (electropulverización) <i>m/z</i> 343,2 (M+H) ⁺ .	D
23	 <p>(1S,2S)-N-(6-(6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ = 12,36 (br s, 1H), 7,81 (dd, <i>J</i> =1,2, 8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> =1,2 Hz, 1H), 7,21 (dd, <i>J</i> =1,5, 8,3 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,97 - 4,70 (m, 1H), 4,57 (br s, 2H), 2,14 (d, <i>J</i> =2,7 Hz, 3H), 2,11 - 1,96 (m, 2H), 1,94 (d, <i>J</i> =3,2 Hz, 3H), 1,37 - 1,22 (m, 1H); LCMS (electropulverización) <i>m/z</i> 357,20 (M+H) ⁺ .	B
24*	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(5-metilindolin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 12,77 - 12,67 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 5,16 - 4,93 (m, 1H), 3,83 (br t, <i>J</i> =8,6 Hz, 2H), 2,77 (br s, 2H), 2,23 (td, <i>J</i> =6,7, 13,5 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,81	B

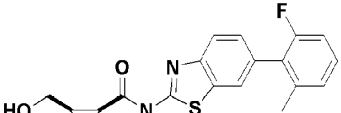
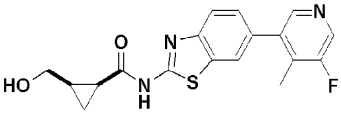
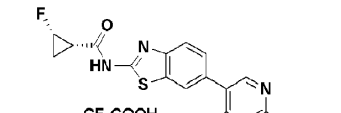
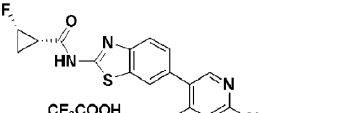
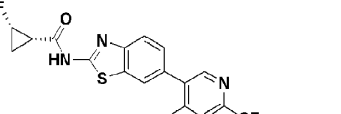
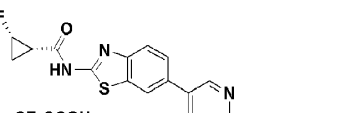
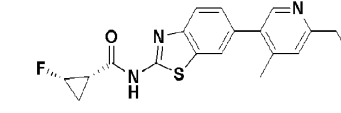
Ej No.	Estructura / Nombre	RMN ¹ H / MS (M+1)	Método sintético
	il)ciclopropan-1-carboxamida	- 1,69 (m, 1H), 1,50 (br s, 9H), 1,35 - 1,27 (m, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 468,3 (M+H)+	
25*	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(5-(5-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,77 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,47 (d, J=84 Hz, 1H), 7,39 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,14 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,04 (d, J=2,7 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,17 - 4,93 (m, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 2H), 2,28 - 2,18 (m, 4H), 1,83 - 1,69 (m, 1H), 1,37 - 1,27 (m, 1H), 0,87 - 0,78 (m, 2H), -0,02 - -0,11 (m, 9H); LCMS (electropulverización) m/z 496,4 (M+H)+	B
26	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)tiazol[4,5-c]piridin-2-il)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,99(s, 1H), 9,09(s, 1H), 8,12(s, 1H), 7,39-7,33(m, 1H), 7,18-7,11(m, 2H), 4,99-4,98(m, 1H), 2,24-2,23(m, 1H), 2,14(s, 3H), 1,81-1,73(m, 1H), 1,36-1,31(m, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 346,1 (M+H)+.	A
27*	 <p>G-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-amina</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 8,39-8,37 (m, 2H), 7,70 (s, 1H); 7,55 (br, 2H), 7,40 (d, J=8,4 Hz, 1H); 7,30 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J=8,4 Hz, 1H); 2,28 (s, 3H); LCMS (electropulverización) m/z 242,0(M+H)+.	A
28*	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(5-(6-(1-hidroxietil)-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 1,29 - 1,39 (m, 1 H), 1,58 (d, J=6,60 Hz, 3 H), 1,94 - 2,10 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 4,33 (br s, 1 H), 4,71 - 4,92 (m, 1 H), 4,93 - 5,00 (m, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,26 - 7,28 (m, 1 H), 7,72 (d, J=1,34 Hz, 1 H), 7,90 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 10,63 (br s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 372,2 (M+H)+.	G
29*	 <p>(1S,2S)-2-(hidroximetil)-N-(5-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 1,31 (dq, J=15,10, 6,46 Hz, 1 H), 1,69 - 1,82 (m, 1 H), 2,18 - 2,26 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 4,58 (br d, J=3,79 Hz, 2 H), 4,91 - 5,17 (m, 1 H), 5,42 (br s, 1 H), 7,31 (d, J=807 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 8,06 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 12,70 (br s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 358,3 (M+H)+.	H
30*	 <p>CF₃COOH N-(5-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-carboxamida. Sal de TFA</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,71 (s, 1H); 8,04 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,33 (dt, J=5,9, 7,9 Hz, 1H); 7,22 - 7,16 (m, 2H), 7,13 (t, J=8,9 Hz, 1H); 2,14 (s, 3H), 2,05 - 1,96 (m, 1H); 1,01 - 0,93 (m, 4H); LCMS (electropulverización) m/z 327,0 (M+H)+.	A
31*	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(5-(5-metil-1H-indol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,73 (br s, 1H); 11,06 (br s, 1H), 8,05 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,35 - 7,22 (m, 3H), 7,05 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,00 (br s, 1H), 5,18 - 4,89 (m, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 4H), 1,83 - 1,70 (m, 1H), 1,31 (td, J=6,3, 9,0, 12,8 Hz, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 1662 (M+H)+.	I

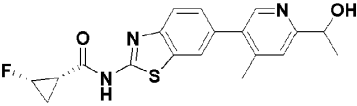
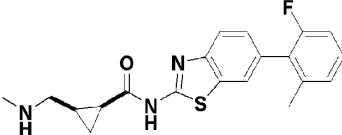
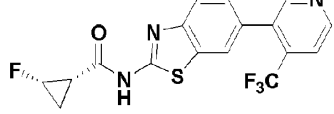
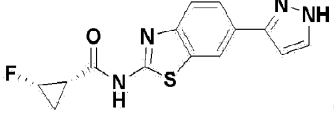
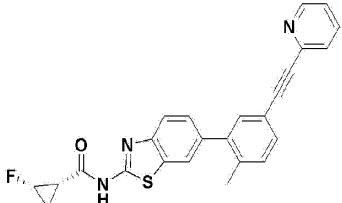
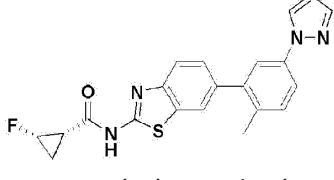
Ej No.	Estructura / Nombre	RMN ¹ H / MS (M+1)	Método sintético
	carboxamida		
32*	 <p>CF₃COOH (1S,2S)-N-(6-(1-acetil-5-metilindolin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida. Sal de TFA</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,74 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,29 (dd, J=1,7, 8,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,18 - 4,91 (m, 1H), 4,02 (br t, J=8,4 Hz, 2H), 2,85 (br s, 2H), 2,27 - 2,19 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,82 - 1,67 (m, 1H), 1,37 - 1,21 (m, 1H), LCMS (electropulverización) m/z 410,1 (M+H)+.	J
33*	 <p>(1S,2R)-N-(5-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-thidraimetilil)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 7,95 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 7,17 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 2H), 3,69 (dd, J=5,6, 11,3 Hz, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,60 - 1,48 (m, 1H), 1,12 - 0,98 (m, 2H); LCMS (electropulverización) m/z 357,1 (M+H)+.	K
34*	 <p>N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclobutan-carboxamida. Sal de TFA</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,26 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,20 - 7,09 (m, 2H), 3,43 (quin, J=8,3 Hz, 1H), 2,31 - 2,11 (m, 7H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,90 - 1,79 (m, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 341,1 (M+H)+.	A
35*	 <p>N-(6-(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)ciclopropan-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,02(s, 1H), 8,59-8,56(m, 3H), 8,40(s, 1H), 2,25(s, 3H), 2,04-1,98(m, 1H), 1,02-0,99(m, 4H); LCMS (electropulverización) m/z 329,0(M+H)+.	C
36*	 <p>2,2-fluoro-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 2,12 - 2,21 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 3,01 (dt, J=12,99, 9,46 Hz, 1 H), 7,36 (d, J=5,01 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J=8,31, 1,83 Hz, 1 H), 7,86 (d, J=8,31 Hz, 1 H), 8,07 (d, J=1,59 Hz, 1 H), 8,42 - 8,47 (m, 2 H), 12,88 (br s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 346,0 (M+H)+.	A
37*	 <p>(1s,3s)-3-fluoro-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclobutan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 2,34 (s, 3 H), 2,62 - 2,75 (m, 5 H), 4,85 - 5,12 (m, 1 H), 7,24 (d, J=4,89 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J=8,34, 1,69 Hz, 1 H), 7,78 - 7,85 (m, 2 H), 8,46 - 8,54 (m, 2 H), 9,63 (br s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 342,3 (M+H)+.	A
38*	 <p>(1r,3r)-3-fluoro-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclobutan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 2,35 (s, 3 H), 2,47 - 2,87 (m, 4 H), 3,21 - 3,41 (m, 1 H), 5,24 - 5,49 (m, 1 H), 7,25 (d, J=5,02 Hz, 1 H), 7,40 - 7,48 (m, 1 H), 7,78 - 7,86 (m, 2 H), 8,47 - 8,56 (m, 2 H), 10,43 (br s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 342,1 (M+H)+.	A
39	 <p>2,2-difluoro-N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,91 (br s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 2H), 7,21 - 7,08 (m, 2H), 3,01 (td, J=9,5, 12,8 Hz, 1H), 2,22 - 2,11 (m, 5H); LCMS (electropulverización)	A

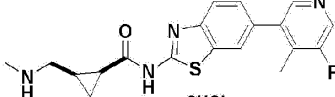
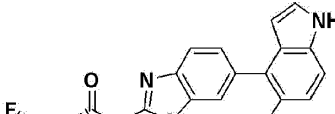
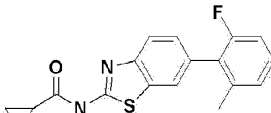
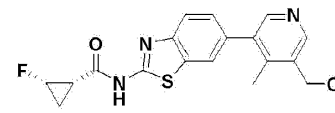
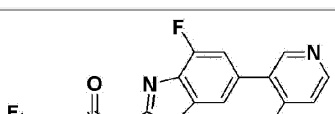
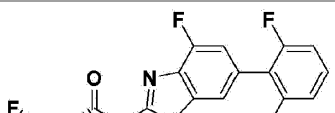
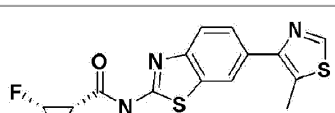
Ej No.	Estructura / Nombre	RMN ¹ H / MS (M+1)	Método sintético
	carboxamida	m/z 363,0 (M+H)+.	
40*	 (1s,3s)-3-fluoro-N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclobutan-1-carboxamida	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,47 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,21 - 7,09 (m, 2H), 5,19 - 4,95 (m, 1H), 2,96 - 2,85 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 2H), 2,41 - 2,35 (m, 2H), 2,14 (s, 3H); LCMS (electropulverización) m/z 359,1 (M+H)+.	A
41*	 (1r, 3r)-3-fluoro-N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclobutan-1-carboxamida	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,46 (br s, 1H), 7,93 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,20 - 7,09 (m, 2H), 5,37 - 5,13 (m, 1H), 3,49 - 3,39 (m, 1H), 2,66 - 2,55 (m, 2H), 2,48 - 2,39 (m, 2H), 2,14 (s, 3H); LCMS (electropulverización) m/z 359,1 (M+H)+.	A
42*	 3,3-difluoro-N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclobutan-1-carboxamida	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,59 (br s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 7,21 - 7,09 (m, 2H), 3,31 (dquin, J=2,8, 8,4 Hz, 1H), 2,95 - 2,81 (m, 4H), 2,14 (s, 3H); LCMS (electropulverización) m/z 377,0 (M+H)+.	A
43*	 N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclobutan-carboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ = 1,91 - 2,01 (m, 1 H), 2,05 - 2,14 (m, 1 H), 2,25 - 2,33 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,37 - 2,46 (m, 2 H), 3,44 (quin, J=8,47 Hz, 1 H), 7,37 - 7,44 (m, 2 H), 7,82 (d, J=8,28 Hz, 1 H), 7,88 (d, J=1,63 Hz, 1 H), 8,38 (t, J=2,51 Hz, 2 H); LCMS (electropulverización) m/z 324,1 (M+H)+.	A
44*	 .2 HCl 3,3-fluoro-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclobutan-1-carboxamida Sal de 2 HCl	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ = 2,64 (s, 3 H), 2,85 - 3,01 (m, 4 H), 3,22 - 3,29 (m, 1 H), 7,55 (dd, J=8,38, 1,77 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=8,44 Hz, 1 H), 8,04 - 8,10 (m, 2 H), 8,72 (d, J=6,11 Hz, 1 H), 8,77 (s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 360,3 (M+H)+.	A
45*	 (2-fluoro-3-(2-((1S,2S)-2-fluorociclopropan-1-carboxamido)benzo[d]tiazol-6-il)-4-metilfenil)(metil)carbamato de terc-butilo	RMN ¹ H (400MHz, METANOL-d ₄) δ= 7,98 - 7,66 (m, 2H), 7,47 - 7,03 (m, 3H), 5,20 - 4,99 (m, 1H), 3,23 - 3,09 (m, 3H), 2,25 - 2,02 (m, 4H), 1,97 - 1,77 (m, 1H), 1,60 - 1,24 (m, 10H); LCMS (electropulverización) m/z 474,7 (M+H)+.	L
46	 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-fluoro-6-metil-3-(metilamino)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de 2 TFA	RMN ¹ H (400MHz, METANOL-d ₄) δ = 7,88 - 7,80 (m, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 1H), 7,35 (br d, J=7,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 5,14 - 5,01 (m, 1H), 3,19 - 2,83 (m, 3H), 2,43 - 2,06 (m, 4H), 2,01 - 1,76 (m, 1H), 1,44 - 1,09 (m, 1H);); LCMS (electropulverización) m/z 374,1 (M+H)+.	L
47*	 N-(6-(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclobutan-1-carboxamida Sal de 2 TFA	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,73 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,07 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J=1,8, 8,3 Hz, 1H), 2,24 (d, J=2,1 Hz,	B

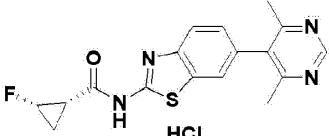
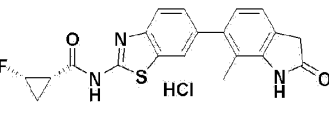
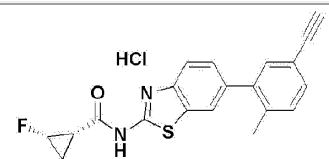
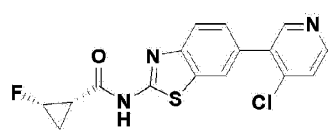
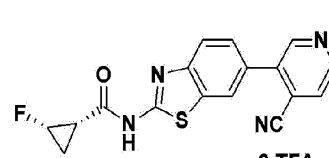
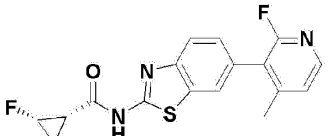
Ej No.	Estructura / Nombre	RMN ¹ H / MS (M+1)	Método sintético
	3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-carboxamida. Sal de 2 TFA	3H), 2,02 (m, 1H), 1,00 - 0,94 (m, 4H); LCMS (electropulverización) m/z 328,1 (M+H)+.	
48	 2,2-difluoro-N-(6-(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida	RMN ¹ H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 10,26 (br s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,89 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,42 (d, J=8,3 Hz, 1H), 2,68 - 2,52 (m, 1H), 2,38 (br dd, J=6,0, 12,3 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,96 (br s, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 364,2 (M+H)+.	B
49*	 N-(6-(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclobutan-carboxamida	RMN ¹ H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,85 (br s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,84 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,39 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,42 - 3,21 (m, 1H), 2,58 - 2,41 (m, 2H), 2,42-2,27 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,17 - 1,95 (m, 2H); LCMS (electropulverización) m/z 342,1 (M+H)+.	B
50*	 3-fluoro-N-(6-(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclobutan-1-carboxamida	RMN ¹ H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 9,73 (br s, 1H), 8,49 - 8,32 (m, 2H), 7,92 - 7,75 (m, 2H), 7,42 (td, J=1,8, 8,3 Hz, 1H), 5,51 - 5,24 (m, 0,5H), 5,12 - 4,87 (m, 0,5H), 3,38 - 3,22 (m, 0,5H), 2,89 - 2,50 (m, 4,5H), 2,28 (d, J=2,1 Hz, 3H); LCMS (electropulverización) m/z 360,2 (M+H)+.	B
51*	 3,3-difluoro-N-(6-(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclobutan-1-carboxamida. Sal de 2 TFA	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,63 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,11 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, J=1,8, 8,3 Hz, 1H), 2,99 - 2,80 (m, 4H), 2,24 (d, J=2,0 Hz, 3H); LCMS (electropulverización) m/z 378,1 (M+H)+.	B
52*	 N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)benzamida. Sal de 2 HCl	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ = 2,66 (s, 3 H), 7,56 - 7,62 (m, 3 H), 7,66 - 7,71 (m, 1 H), 7,97 (d, J=8,41 Hz, 1 H), 8,08 (d, J=5,90 Hz, 4 H), 8,73 (d, J=6,15 Hz, 1 H), 8,79 (s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 346,3 (M+H)+.	J
53*	 N-metil-6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-amina. Sal de 2 TFA	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ = 2,62 (s, 3 H), 3,19 (s, 3 H), 7,51 (dd, J=8,31, 1,71 Hz, 1 H), 7,66 (d, J=8,31 Hz, 1 H), 7,88 (d, J=1,47 Hz, 1 H), 8,03 (d, J=5,87 Hz, 1 H), 8,66 - 8,78 (m, 2 H); LCMS (electropulverización) m/z 256,2 (M+H)+.	M
54*	 3-metil-6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-imina. Sal de TFA	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ = 2,57 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 7,71 (dd, J=8,56, 1,71 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=8,56 Hz, 1 H), 7,96 - 8,03 (m, 2 H), 8,68 - 8,76 (m, 2 H).	M
55	 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metoxipiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 1,33 - 1,44 (m, 1 H), 1,91 - 2,13 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,79 - 5,05 (m, 1 H), 6,96 (d, J=5,87 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J=8,38, 1,65 Hz, 1 H), 7,87 (d, J=8,44 Hz, 1 H), 8,02 (d, J=1,47 Hz, 1 H), 8,51 - 8,55 (m, 2 H), 10,35 (br s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 344,3 (M+H)+.	N

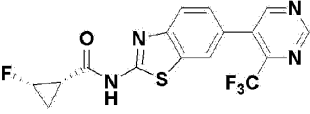
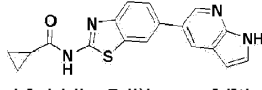
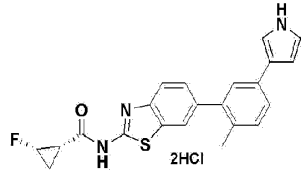
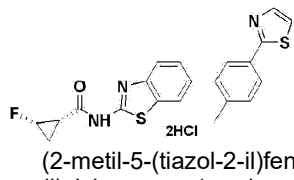
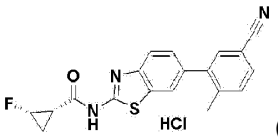
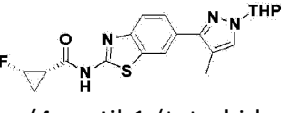
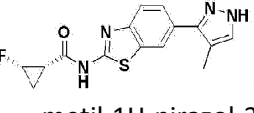
Ej No.	Estructura / Nombre	RMN ¹ H / MS (M+1)	Método sintético
56	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(3-metiltiofen-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de HCl</p>	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ = 1,27 - 1,37 (m, 1 H), 1,81 - 1,94 (m, 1 H), 2,14 - 2,23 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 4,98 - 5,07 (m, 1 H), 6,96 (d, J=5,14 Hz, 1 H), 7,30 (d, J=5,14 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J=8,44, 1,71 Hz, 1 H), 7,79 (d, J=8,44 Hz, 1 H), 7,95 (d, J=1,59 Hz, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 333,0 (M+H)+.	N
57	 <p>1-óxido de 3-(2-((1S,2S)-2-fluorociclopropan-1-carboxamido)benzo[d]tiazol-6-il)-4-metilpiridina. Sal de TFA</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,81 (br s, 1H), 8,29 - 8,18 (m, 2H), 8,08 (br d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 2H), 5,18 - 4,94 (m, 1H), 2,25 - 2,31 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,81 - 1,71 (m, 1H), 1,38 - 1,29 (m, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 344,10 (M+H)+.	N
58*	 <p>Ácido (2-((1S,2S)-2-fluorociclopropan-1-carboxamido)benzo[d]tiazol-6-il)borónico. Sal de HCl</p>	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ = 1,26 - 1,39 (m, 1 H), 1,81 - 1,94 (m, 1 H), 2,19 (dtd, J=9,19, 6,87, 6,87, 4,34 Hz, 1 H), 4,87 - 5,18 (m, 1 H), 7,69 - 7,75 (m, 1 H), 7,81 (br d, J=7,82 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H); ; LCMS (electropulverización) m/z 281,2 (M+H)+.	O
59	 <p>(1R,2S)-N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-(hidroximetil)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,60 (br s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,21 - 7,07 (m, 2H), 4,56 (br s, 1H), 3,68 (br dd, J=5,7, 11,2 Hz, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 4H), 1,67 - 1,55 (m, 1H), 1,14 (dt, J=4,0, 8,0 Hz, 1H), 1,05 - 0,98 (m, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 357,3 (M+H)+. [α] = (+) 79,105	K
60	 <p>(1S,2R)-N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-(hidroximetil)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,57 (br s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,20 - 7,08 (m, 2H), 4,59 (br s, 1H), 3,68 (dd, J=5,8, 11,3Hz, 1H), 3,46 (br dd, J=8,5, 11,2 Hz, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 4H), 1,66 - 1,55 (m, 1H), 1,13 (dt, J=4,2, 8,1 Hz, 1H), 1,06 - 0,97 (m, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 357,2 (M+H)+. [α] = (-) 77,479	K
61	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metilpirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de HCl</p>	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₁) δ = 1,28 - 1,39 (m, 1 H), 1,83 - 1,96 (m, 1 H), 2,16 - 2,26 (m, 1 H), 2,80 (s, 3 H), 5,00 - 5,08 (m, 1 H), 7,60 (dd, J=8,38, 1,65 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=8,44 Hz, 1 H), 8,09 (d, J=1,47 Hz, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 329,2 (M+H)+.	B
62	 <p>(1S,2S)-N-(6-(6-acetil-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 1,26 - 1,37 (m, 1H), 1,70 - 1,82 (m, 1 H), 2,24 (dt, J=13,57, 6,79 Hz, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,67 (s, 3 H), 4,93 - 5,18 (m, 1 H), 7,52 (dd, J=8,38, 1,65 Hz, 1 H), 7,86 (d, J=8,19 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,12 (d, J=1,34 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 12,79 (br s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 370,3 (M+H)+.	B

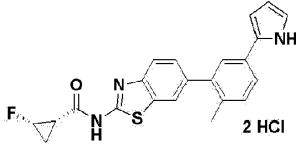
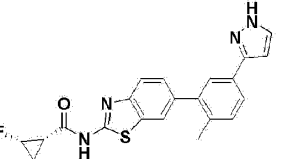
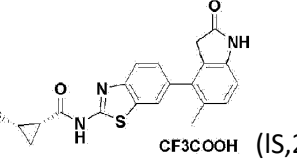
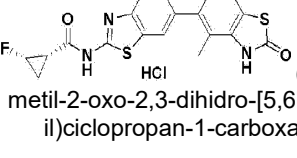
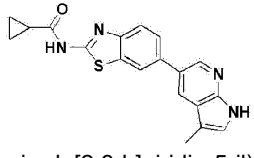
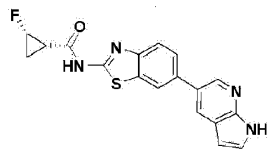
Ej No.	Estructura / Nombre	RMN ¹ H / MS (M+1)	Método sintético
63	 <p>(1S,2R)-N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-(hidroximetil)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,60 (br s, 1H), 7,89 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 7,20 - 7,07 (m, 2H), 4,55 (br s, 1H), 3,68 (dd, J=5,8, 11,3 Hz, 1H), 3,46 (br dd, J=8,6, 11,1 Hz, 1H), 2,16 - 2,08 (m, 4H), 1,67 - 1,55 (m, 1H), 1,14 (dt, J=4,2, 8,1 Hz, 1H), 1,06 - 0,98 (m, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 357,2 (M+H)+.	K
64	 <p>(1S,2R)-N-(6-(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-(hidroximetil)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,98 - 12,30 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,05 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,47 (dd, J=1,7, 8,3 Hz, 1H), 4,87 - 4,35 (in, 1H), 3,68 (br dd, J=5,8, 11,3 Hz, 1H), 3,46 (br dd, J=8,7, 11,1 Hz, 1H), 2,24 (d, J=1,8 Hz, 3H), 2,15 - 2,04 (m, 1H), 1,66 - 1,55 (m, 1H), 1,14 (dt, J=4,2, 8,1 Hz, 1H), 1,06 - 0,98 (m, 1H), LCMS (electropulverización) m/z 358,0 (M+H)+.	K
65	 <p>(1S,2S)-N-(6-(4,6-dimetilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida. Sal de 2TFA</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,86 (br s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,13 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,91 - 7,87 (m, 2H), 7,54 (dd, J=1,9, 8,4 Hz, 1H), 5,17 - 4,95 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,29 - 2,23 (m, 1H), 1,82 - 1,70 (m, 1H), 1,38 - 1,29 (m, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 341,10 (M+H)+.	N
66	 <p>(1S,2S)-N-(6-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida. Sal de 2TFA</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,77 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (br d, J=8,3 Hz, 1H), 5,17 - 4,93 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,28 - 2,20 (m, 1H), 1,81 - 1,71 (m, 1H), 1,38 - 1,26 (m, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 362,00 (M+H)+.	N
67	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de 2TFA</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,79 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,11 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=1,7, 8,3 Hz, 1H), 5,15 - 4,94 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,27 - 2,21 (m, 1H), 1,82 - 1,70 (m, 1H), 1,32 (tdd, J=6,4, 8,9, 12,8 Hz, 1H), LCMS (electropulverización) m/z 396,10 (M+H)+.	N
68	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-(hidroximetil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de 2 TFA</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,86 (br s, 1H), 8,83 (br d, J=5,6 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,13 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=1,7, 8,3 Hz, 1H), 5,16 - 4,95 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 2,29 - 2,23 (m, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,33 (ddd, J=2,6, 6,3, 12,8 Hz, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 344,10 (M+H)+.	H
69	 <p>(1S,2S)-2-(hidroximetil)-N-(6-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 1,32 (ddt, J=12,79, 8,97, 6,36 Hz, 1 H), 1,69 - 1,82 (m, 1 H), 2,17 - 2,27 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 4,58 (d, J=5,75 Hz, 2 H), 4,90 - 5,20 (m, 1 H), 5,41 (t, J=5,81 Hz, 1 H), 7,41 (s,	H

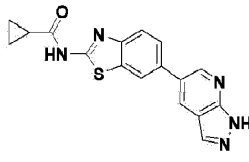
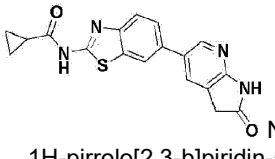
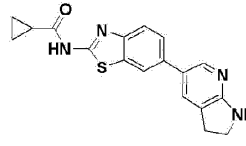
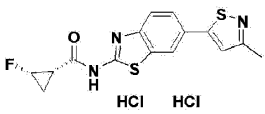
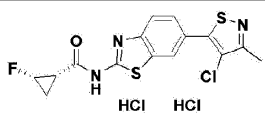
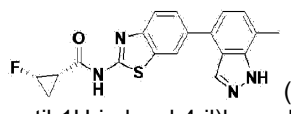
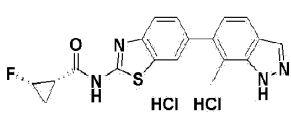
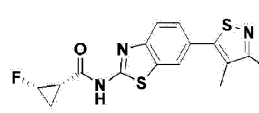
Ej No.	Estructura / Nombre	RMN ¹ H / MS (M+1)	Método sintético
	il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida	1 H), 7,44 (dd, J=8,31, 1,71 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=8,31 Hz, 1 H), 8,03 (d, J=1,47 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 12,75 (br s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 358,1 (M+H)+.	
70	 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(6-(1-hidroxietil)-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 1,19 - 1,33 (m, 1 H), 1,40 (d, J=6,48 Hz, 3 H), 1,66 - 1,81 (m, 1 H), 2,12 - 2,25 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 4,74 (q, J=6,56 Hz, 1 H), 4,90 - 5,13 (m, 1 H), 5,37 (br s, 1 H), 7,41 (dd, J=8,31, 1,59 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,77 (d, J=8,31 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 372,2 (M+H)+.	G
71*	 2HCl N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-((metilamino)metil)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de 2 HCl	RMN ¹ H (400MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ= 7,74 (s, 1H), 7,87 - 7,71 (m, 1H), 7,61 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,30 (dt, J=5,7, 7,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,02 (t, J=8,9 Hz, 1H), 3,88 (br d, J=6,5 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,87 (dt, J=5,7, 8,2 Hz, 1H), 1,71 (qd, J=7,9, 15,3 Hz, 1H), 1,30 - 1,06 (m, 2H); LCMS (electropulverización) m/z 370,0 (M+H)+.	P
72	 2 TFA (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de 2 TFA	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 1,33 (ddt, J=12,91, 9,00, 6,34, 6,34 Hz, 1 H), 1,70 - 1,82 (m, 1 H), 2,20 - 2,29 (m, 1 H), 4,93 - 5,19 (m, 1 H), 7,44 (br d, J=8,31 Hz, 1 H), 7,85 (d, J=8,31 Hz, 1 H), 7,88 (d, J=5,14 Hz, 1 H), 8,06 (d, J=1,22 Hz, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,90 (d, J=5,14 Hz, 1 H), 12,84 (s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 382,2 (M+H)+.	B
73	 (1S,2S)-N-(6-(1H-pirazol-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 1,24 - 1,36 (m, 1 H), 1,68 - 1,81 (m, 1 H), 2,22 (dt, J=13,48, 6,77 Hz, 1 H), 4,90 - 5,16 (m, 1 H), 6,67 - 6,80 (m, 1 H), 7,72 - 7,82 (m, 2 H), 7,93 (br d, J=7,58 Hz, 1 H), 8,29 - 8,42 (m, 1 H), 12,59 - 12,93 (m, 2 H); LCMS (electropulverización) m/z 303,2 (M+H)+.	C
74	 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(piridin-2-iletinil)fenil) benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 1,32 (ddt, J=12,76, 9,00, 6,30, 6,30 Hz, 1 H), 1,69 - 1,81 (m, 1 H), 2,18 - 2,26 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 4,93 - 5,16 (m, 1 H), 7,38 - 7,41 (m, 1 H), 7,42 - 7,44 (m, 1 H), 7,46 (dd, J=8,31, 1,71 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=1,59 Hz, 1 H), 7,51 - 7,55 (m, 1 H), 7,64 (d, J=7,82 Hz, 1 H), 7,78 - 7,87 (m, 2 H), 8,04 (d, J=1,47 Hz, 1 H), 8,55 - 8,64 (m, 1 H), 12,75 (br s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 428,3 (M+H)+.	B
75	 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(1H-pirazol-1-il)fenil) benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida	RMN ¹ H (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,75 (s, 1H), 8,54 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 3H), 7,48 (dd, J=1,7, 8,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,55 - 6,49 (m, 1H), 5,18 - 4,90 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,27 - 2,21 (m, 1H), 1,83 - 1,69 (m, 1H), 1,32 - (td, J=6,3, 8,9, 12,9 Hz, 1H); LCMS	N

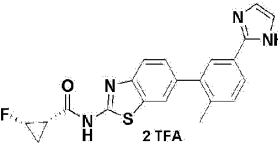
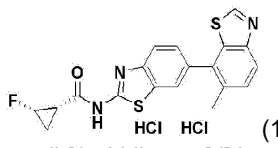
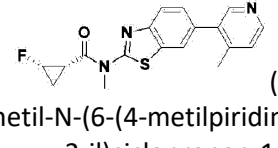
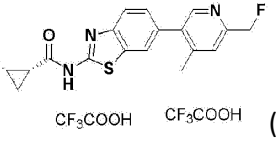
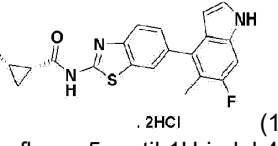
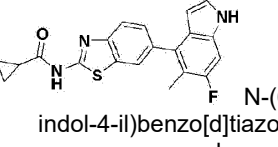
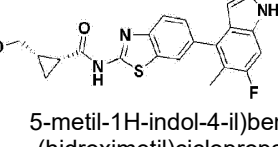
Ej No.	Estructura / Nombre	RMN ¹ H / MS (M+1)	Método sintético
	il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida	(electropulverización) m/z 393,3 (M+H)+.	
76*	 <p>N-(6-(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-((metilamino)metil)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de 3 HCl</p>	RMN ¹ H (400MHz, METANOL-d ₄) δ 8,97 (br s, 1H), 8,73 (br s, 1H), 8,12 - 7,91 (m, 1H), 7,84 - 7,51 (m, 2H), 4,02 - 3,79 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,61 - 2,35 (m, 3H), 1,90 - 1,87 (m, 1H), 1,76 - 1,70 (m, 1H), 1,38 - 0,98 (m, 2H); LCMS (electropulverización) m/z 371,2 (M+H)+.	P
77*	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(5-metil-1H-indol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,72 (br s, 1H), 11,05 (br s, 1H), 7,94 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J=1,7, 8,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,25 (t, J=2,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,01 (br s, 1H), 5,17 - 4,92 (m, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 4H), 1,83 - 1,67 (m, 1H), 1,37 - 1,22 (m, 1H), LCMS (electropulverización) m/z 366,2 (M+H)+.	B
78*	 <p>N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de TFA</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,70 (br s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,20 - 7,09 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,99 (br d, J=6,0 Hz, 1H), 1,01 - 0,90 (m, 4H); LCMS (electropulverización) m/z 327,2 (M+H)+.	A
79	 <p>(1S,2S)-2-(hidroximetil)-N-(6-(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 8,44 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,69 (br s, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,19 (br d, J=7,5 Hz, 1H), 5,25 (br s, 1H), 4,99 - 4,73 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,96 (br s, 1H), 1,71 - 1,57 (m, 1H), 1,03 (br s, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 358,3 (M+H)+.	B
80	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(4-fluoro-6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de 2 TFA</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,07 (s, 1H), 8,64 (br d, J=7,7 Hz, 2H), 7,95 (br d, J=1,2 Hz, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,47 (br d, J=11,5 Hz, 1H), 5,17 - 4,96 (m, 1H), 2,43 (br s, 3H), 2,23 (td, J=6,9, 13,5 Hz, 1H), 1,83 - 1,70 (m, 1H), 1,34 (qd, J=6,4, 15,1 Hz, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 346,3 (M+H)+.	Q
81	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(4-fluoro-6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,99 (br s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 2H), 7,13 (t, J=8,9 Hz, 1H), 5,13 - 4,88 (m, 1H), 2,16 (s, 4H), 1,80 - 1,67 (m, 1H), 1,32 - 1,19 (m, 2H); LCMS (electropulverización) m/z 363,2 (M+H)+.	Q
82	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(5-metil-1H-indol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,73 (br s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,26 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,83 - 7,72 (m, 2H), 5,15 - 4,92 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 1,81 - 1,68 (m, 1H), 1,29 (tdd, J=6,3, 9,0, 12,7	B

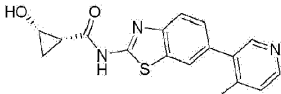
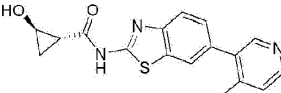
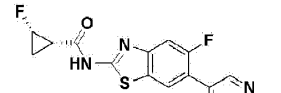
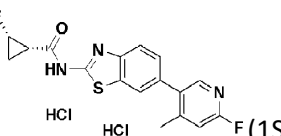
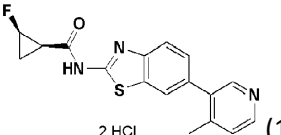
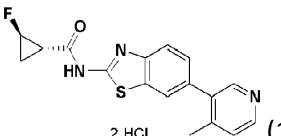
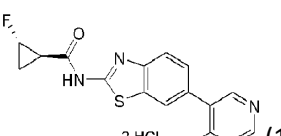
Ej No.	Estructura / Nombre	RMN ¹ H / MS (M+1)	Método sintético
	N-(6-(5-metiltiazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida	H _z , 1H); LCMS (electropulverización) m/z 343,2 (M+H)+.	
83	 <p>(1S,2S)-N-(6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida. Sal de HCl</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 1,26 - 1,38 (m, 1 H), 1,69 - 1,83 (m, 1 H), 2,19 - 2,29 (m, 7 H), 4,92 - 5,18 (m, 1 H), 7,36 (dd, <i>J</i> =8,25, 1,77 Hz, 1 H), 7,86 (d, <i>J</i> =8,31 Hz, 1 H), 7,95 (d, <i>J</i> =1,47 Hz, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 12,81 (br s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 343,2 (M+H)+.	A
84*	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(7-metil-2-oxoindolin-6-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de HCl</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 12,71 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> =1,7, 8,3 Hz, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 6,86 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 5,17 - 4,92 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,23 (td, <i>J</i> =6,9, 13,6 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,82 - 1,69 (m, 1H), 1,36 - 1,26 (m, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 382,2 (M+H)+.	N
85	 <p>(1S,2S)-N-(6-(5-etinil-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida. Sal de HCl</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 1,24 - 1,36 (m, 1 H), 1,63 - 1,84 (m, 1 H), 2,19 - 2,25 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 4,14 (s, 1 H), 4,88 - 5,22 (m, 1 H), 7,31 - 7,36 (m, 2 H), 7,37 - 7,43 (m, 2 H), 7,79 (d, <i>J</i> =8,31 Hz, 1 H), 7,98 (d, <i>J</i> =1,47 Hz, 1 H), 12,74 (s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 351,1 (M+H)+.	B
86	 <p>(1S,2S)-N-(6-(4-cloropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 1,33 (ddt, <i>J</i> =12,79, 8,97, 6,36, 6,36 Hz, 1 H), 1,70 - 1,83 (m, 1 H), 2,20 - 2,29 (m, 1 H), 4,94 - 5,18 (m, 1 H), 7,56 (dd, <i>J</i> =8,38, 1,77 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> =5,26 Hz, 1 H), 7,86 (d, <i>J</i> =8,31 Hz, 1 H), 8,15 (d, <i>J</i> =1,59 Hz, 1 H), 8,56 (d, <i>J</i> =5,26 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 12,81 (br s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 347,9 (M+H)+.	N
87	 <p>2 TFA (1S,2S)-N-(6-(4-cianopiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida. Sal de 2 TFA</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 1,33 (dq, <i>J</i> =15,30, 6,39 Hz, 1 H), 1,70 - 1,84 (m, 1 H), 2,25 (dt, <i>J</i> =13,48, 6,89 Hz, 1 H), 4,90 - 5,18 (m, 1 H), 7,73 (dd, <i>J</i> =8,44, 1,83 Hz, 1 H), 7,93 (d, <i>J</i> =8,31 Hz, 1 H), 8,00 (d, <i>J</i> =5,14 Hz, 1 H), 8,33 (d, <i>J</i> =1,47 Hz, 1 H), 8,83 (d, <i>J</i> =5,01 Hz, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 12,86 (br s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 339,1 (M+H)+.	B
88	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 1,28 (br d, <i>J</i> =8,68 Hz, 1 H), 1,66 - 1,81 (m, 1 H), 2,23 (s, 4 H), 4,87 - 5,18 (m, 1 H), 7,33 - 7,43 (m, 2 H), 7,81 (br d, <i>J</i> =7,95 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,12 (br d, <i>J</i> =4,77 Hz, 1 H), 12,69 (br s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 346,10 (M+H)+.	N

Ej No.	Estructura / Nombre	RMN ¹ H / MS (M+1)	Método sintético
89	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 1,28 - 1,38 (m, 1 H), 1,70 - 1,82 (m, 1 H), 2,24 (br s, 1 H), 4,91 - 5,18 (m, 1 H), 7,50 (br d, J=8,07 Hz, 1 H), 7,87 (d, J=8,3 1 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 9,47 (s, 1 H), 12,82 (br s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 383,2 (M+H)+.	N
90 *	 <p>N-(6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,66 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,57 (d, J=5 Hz, 1H), 8,31 (d, J=3 Hz, 1H), 8,25 (d, J=4 Hz, 1H), 7,81 (t, J=21 Hz, 1H), 7,77 (dd, J=5, 4 Hz, 1H), 7,52 (t, J=7 Hz, 1H), 6,51 (q, J=5 Hz, 1H), 2,02 (m, 1H), 0,97 (m, 4H); LCMS (electropulverización) m/z 335,2 (M+H)+.	C
91	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(1H-pirrol-3-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de 2 HCl</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) Desplazamiento = 12,70 (s, 1H), 10,87 (br s, 1H), 7,98 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 3H), 7,27-7,18 (m, 2H), 6,77 (q, J=2,3 Hz, 1H), 6,43 (d, J=1,7 Hz, 1H), 5,17-4,91 (m, 1H), 2,27-2,23 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,83-1,67 (m, 1H), 1,31 (tdd, J=6,4, 9,0, 12,8 Hz, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 392,1 (M+H)+.	R
92	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(tiazol-2-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida, sal de 2HCl</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) Desplazamiento = 12,88 (br s, 1H), 8,16 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, J=1,8, 7,9 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,88 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 5,33 - 5,01 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,40-2,33 (m, 1H), 1,96-1,77 (m, 1H), 1,53-1,36 (m, 1H), LCMS (electropulverización) m/z 410,2 (M+H)+.	S
93	 <p>(1S,2S)-N-(6-(5-ciano-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida, sal de HCl</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 1,32 (ddt, J=12,84, 9,02, 6,31, 6,31 Hz, 1 H), 1,69 - 1,81 (m, 1H), 2,20 - 2,28 (m, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 4,93 - 5,17 (m, 1 H), 7,45 (dd, J=8,38, 1,77 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=7,83 Hz, 1 H), 7,71 - 7,77 (m, 2 H), 7,81 (d, J=8,31 Hz, 1 H), 8,03 (d, J=1,47 Hz, 1 H), 12,79 (s, 1 H); LCMS (electropulverización) m/z 352,2 (M+H)+.	N
94	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,72 (br s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 3H), 5,36 (dd, J=2,1, 10,0 Hz, 1H), 5,16 - 4,92 (m, 1H), 3,94 (br d, J=11,9 Hz, 1H), 3,68 - 3,58 (m, 1H), 2,28 - 2,19 (m, 4H), 2,16 - 2,05 (m, 1H), 2,02 - 1,89 (m, 2H), 1,81 - 1,65 (m, 2H), 1,60 - 1,50 (m, 2H), 1,31 (tdd, J=6,4, 8,9, 12,8 Hz, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 401,1 (M+H)+.	T
95	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metil-1H-pirazol-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,46 (br s, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,47 (br s, 1H), 5,12 - 4,88 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 4H), 1,85 - 1,70 (m, 1H), 1,36 - 1,22 (m, 1H), LCMS (electropulverización) m/z 317,2 (M+H)+.	T

Ej No.	Estructura / Nombre	RMN ¹ H / MS (M+1)	Método sintético
96	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(1H-pirrol-2-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de 2HCl</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 1,26 - 1,38 (m, 1 H), 1,67 - 1,82 (m, 1 H), 2,20 - 2,28 (m, 4 H), 4,92 - 5,17 (m, 1 H), 6,06 - 6,12 (m, 1 H), 6,49 (br s, 1 H), 6,80 (br d, <i>J</i> =1,34 Hz, 1 H), 7,27 (d, <i>J</i> =7,70 Hz, 1 H), 7,45 (dd, <i>J</i> =8,31, 1,71 Hz, 1 H), 7,50 - 7,56 (m, 2 H), 7,81 (d, <i>J</i> =8,31 Hz, 1 H), 8,00 (d, <i>J</i> =1,34 Hz, 1 H), 11,23 (br s, 1 H), 12,71 (s, 1 H); LCMS (electropulverización) <i>m/z</i> 392,1 (M+H) ⁺ .	R
97	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(1H-pirazol-3-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de 2 TFA</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 1,32 (ddt, <i>J</i> =12,64, 9,00, 6,30, 6,30 Hz, 1 H), 1,68 - 1,83 (m, 1 H), 2,19 - 2,29 (m, 4 H), 4,92 - 5,18 (m, 1 H), 6,72 (d, <i>J</i> =2,08 Hz, 1 H), 7,35 (d, <i>J</i> =8,68 Hz, 1 H), 7,45 (dd, <i>J</i> =8,31, 1,83 Hz, 1 H), 7,66 - 7,74 (m, 3 H), 7,81 (d, <i>J</i> =8,31 Hz, 1 H), 8,01 (d, <i>J</i> =1,47 Hz, 1 H), 12,72 (br s, 1 H); LCMS (electropulverización) <i>m/z</i> 393,2 (M+H) ⁺ .	R
98 *	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(5-metil-2-oxoindolin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de TFA</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 1,31 (ddt, <i>J</i> =12,78, 8,99, 6,30, 6,30 Hz, 1 H), 1,68 - 1,82 (m, 1 H), 2,08 (s, 3 H), 2,19 - 2,26 (m, 1 H), 3,25 (s, 2 H), 4,90 - 5,19 (m, 1 H), 6,74 (d, <i>J</i> =7,82 Hz, 1 H), 7,13 (d, <i>J</i> =7,95 Hz, 1 H), 7,35 (dd, <i>J</i> =8,25, 1,65 Hz, 1 H), 7,79 (d, <i>J</i> =8,31 Hz, 1 H), 7,93 (d, <i>J</i> =1,47 Hz, 1 H), 10,33 (s, 1 H), 12,72 (s, 1 H); LCMS (electropulverización) <i>m/z</i> 3821 (M+H) ⁺ .	N
99*	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-[5,6'-bibenzo[d]tiazol]-2'-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de HCl</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ= 12,75 - 12,70 (m, 1H), 11,78 - 11,74 (m, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,17 - 4,94 (m, 1H), 2,29 - 2,18 (m, 4H), 1,81 - 1,71 (m, 1H), 1,36 - 1,28 (m, 1H); LCMS (electropulverización) <i>m/z</i> 400,1 (M+H) ⁺ .	U
100*	 <p>N-(6-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 12,66(s, 1H), 11,35(s, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> =4 Hz, 1H), 8,33(d, <i>J</i> =5 Hz, 1H), 8,22(d, <i>J</i> =6 Hz, 1H), 7,81(s, 2H), 7,27(s, 1H), 2,31(s, 3H), 2,05-1,99(m, 1H), 0,98-0,96(m, 4H); LCMS (electropulverización) <i>m/z</i> 349,1 (M+H) ⁺ .	C
101*	 <p>(1S,2S)-N-(6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 12,72(s, 1H), 11,71(s, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> =6 Hz, 1H), 8,33(d, <i>J</i> =4 Hz, 1H), 8,26(d, <i>J</i> =4 Hz, 1H), 7,84-7,77(m, 2H), 7,52(t, <i>J</i> =8 Hz, 1H), 6,51(q, <i>J</i> =6 Hz, 1H), 5,15-5,11(m, 0,5H), 4,98-4,94(m, 0,5H), 2,67-2,20(m, 1H), 1,81-1,70(m, 1H), 1,36-1,27(m, 1H); LCMS (electropulverización) <i>m/z</i> 353,0 (M+H) ⁺ .	A

Ej No.	Estructura / Nombre	RMN ¹ H / MS (M+1)	Método sintético
102*	 N-(6-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-carboxamida	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,72(s, 1H), 8,89(d, J=4 Hz, 1H), 8,52(d, J=6 Hz, 1H), 8,37(d, J=2 Hz, 1H), 8,20(s, 1H), 7,85-7,80(m, 2H), 2,06-2,00(m, 1H), 0,99-0,96(m, 4H) ; LCMS (electropulverización) m/z 336,0 (M+H)+.	C
103*	 N-(6-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-carboxamida	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,67(s, 1H), 11,07(s, 1H), 8,41(d, J=6 Hz, 1H), 8,25(d, J=4 Hz, 1H), 7,92(s, 1H), 7,79(d, J=21 Hz, 1H), 7,71-7,69(m, 1H), 3,62(s, 2H), 2,04-1,98(m, 1H), 0,99-0,95em, 4H) ; LCMS (electropulverización) m/z 351,1 (M+H)+.	C
104*	 N-(6-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-carboxamida	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,61(s, 1H), 8,13(d, J=4 Hz, 1H), 8,05(d, J=6 Hz, 1H), 7,72(d, J=21 Hz, 1H), 7,62-7,59(m, 2H), 6,51(s, 1H), 3,52(t, J=21 Hz, 1H), 3,03(t, J=21 Hz, 1H), 2,03-1,97(m, 1H), 0,98-0,93(m, 4H) ; LCMS (electropulverización) m/z 337,1 (M+H)+.	C
105	 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(3-metilisotiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de 2 HCl	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,86 (br s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,17 - 4,93 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,29 - 2,22 (m, 1H), 1,82 - 1,68 (m, 1H), 1,39 - 1,26 (m, 1H) ; LCMS (electropulverización) m/z 334,0 (M+H)+.	N
106	 (1S,2S)-N-(6-(4-cloro-3-metilisotiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida Sal de 2HCl	RMN ¹ H (400MHz, METANOL-d ₄) δ = 8,24 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,73 (br d, J=8,7 Hz, 1H), 5,02 (br d, J=3,8 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,18 (br s, 1H), 1,95 - 1,81 (m, 1H), 1,30 (br d, J=6,2 Hz, 1H) ; LCMS (electropulverización) m/z 368,1 (M+H)+.	N
107*	 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(7-metil-1H-indazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,30 (br s, 1H), 12,74 (br s, 1H), 8,35 - 8,20 (m, 2H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,21 (br s, 2H), 5,17 - 4,93 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,24 (br s, 1H), 1,83 - 1,69 (m, 1H), 1,31 (br s, 1H) ; LCMS (electropulverización) m/z 367,0 (M+H)+.	V
108*	 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(7-metil-1H-indazol-6-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de 2HCl	RMN ¹ H (400MHz, METANOL-d ₄) δ = 8,31 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J=8,3 Hz, 1H), 5,09 - 4,97 (m, 1H), 5,09 - 4,94 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,24 - 2,16 (m, 1H), 1,95 - 1,82 (m, 1H), 1,39 - 1,27 (m, 1H) ; LCMS (electropulverización) m/z 367,1 (M+H)+.	V
109	 (1S,2S)-N-(6-(3,4-dimetilisotiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida	RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆) δ 12,81 (s, 1H), 8,16 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=1,8, 8,4 Hz, 1H), 5,18 - 4,93 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (m, 4H), 1,84 - 1,68 (m, 1H), 1,39 - 1,25 (m, 1H) ; LCMS (electropulverización) m/z 348,2 (M+H)+.	N

Ej No.	Estructura / Nombre	RMN ¹ H / MS (M+1)	Método sintético
110	 <p>(1S,2S)-N-(6-(5-(1H-imidazol-2-yl)-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida. Sal de 2TFA</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 1,27 - 1,39 (m, 1 H), 1,69 - 1,82 (m, 1 H), 2,21 - 2,27 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 4,94 - 5,18 (m, 1 H), 7,51 (dd, <i>J</i> =8,31, 1,71 Hz, 1 H), 7,61 (d, <i>J</i> =8,19 Hz, 1H), 7,81 (s, 2 H), 7,86 (d, <i>J</i> =8,31 Hz, 1 H), 7,90 - 7,95 (m, 1 H), 7,99 (d, <i>J</i> =1,71 Hz, 1 H), 8,06 (d, <i>J</i> =1,47 Hz, 1 H), 12,78 (s, 1 H), 14,63 (br s, 1 H); LCMS (electropulverización) <i>m/z</i> 393,3 (M+H) ⁺ .	R
III *	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6'-metil-[6,7'-bibenzo[d]tiazol]-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de 2 HCl</p>	RMN ¹ H (400MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ = 9,60 (s, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> =1,7, 8,3 Hz, 1H), 5,05 (dt, <i>J</i> =3,9, 6,2 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,22 (dtd, <i>J</i> =4,3, 6,9, 9,1 Hz, 1H), 1,96 - 1,83 (m, 1H), 1,39 - 1,28 (m, 1H); LCMS (electropulverización) <i>m/z</i> 384,0 (M+H) ⁺ .	W
112 *	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-metil-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,44-8,41 (m, 2H), 8,04 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, <i>J</i> ₁₂ = 1,6 Hz, <i>J</i> ₁₃ = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (t, <i>J</i> = 7,35 Hz, 1H), 5,21 (<i>J</i> ₁₂ = 2,9 Hz, <i>J</i> ₁₃ = 66,27 Hz, 1H), 3,95 (s, N-CH ₃ , 3H), 2,66-2,62 (m, 1H), 2,29 (s, Me, 3H), 1,83-1,79 (m, 1H), 1,35-1,31 (m, 1H); LCMS (electropulverización) <i>m/z</i> 342,1 (M+H) ⁺ .	x
113	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(6-(fluorometil)-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de 2TFA</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 1,32 (ddt, <i>J</i> =12,84, 8,99, 6,33, 6,33 Hz, 1 H), 1,69 - 1,82 (m, 1 H), 2,20 - 2,28 (m, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 4,93 - 5,17 (m, 1 H), 5,46 (s, 1 H), 5,57 (s, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> =8,31, 1,83 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,84 (d, <i>J</i> =8,31 Hz, 1 H), 8,07 (d, <i>J</i> =1,59 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 12,77 (br s, 1 H); LCMS (electropulverización) <i>m/z</i> 360,00 (M+H) ⁺ .	Y
114 *	 <p>(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(6-fluoro-5-metil-1H-indol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de 2HCl</p>	RMN ¹ H (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 12,75 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> =10,5 Hz, 1H), 6,04 - 6,00 (m, 1H), 5,16 - 4,94 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 2,14 (d, <i>J</i> =2,6 Hz, 3H), 1,84 - 1,68 (m, 1H), 1,38 - 1,25 (m, 1H); LCMS (electropulverización) <i>m/z</i> 384,10 (M+H) ⁺ .	Z
115 *	 <p>N-(6-(6-fluoro-5-metil-1H-indol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida</p>	LCMS (electropulverización) <i>m/z</i> 366,43 (M+H) ⁺ .	Z
116 *	 <p>(1R,2S)-N-(6-(6-fluoro-5-metil-1H-indol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-(hidroximetil)ciclopropan-1-carboxamida</p>	LCMS (electropulverización) <i>m/z</i> 396,45 (M+H) ⁺ .	K

Ej No.	Estructura / Nombre	RMN ¹ H / MS (M+1)	Método sintético
117	 (1R,2S)-2-hidroxi-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida	LCMS (electropulverización) m/z 325,39 (M+H)+.	
118	 (1R,2R)-2-hidroxi-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida	LCMS (electropulverización) m/z 325,39 (M+H)+.	
119	 (1S,2S)-2-fluoro-N-(5-fluoro-6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida	LCMS (electropulverización) m/z 346,10 (M+H)+.	Q
120	 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de 2HCl	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,87 - 12,68 (m, 1H), 8,14 - 8,10 (m, 1H), 8,07 - 8,02 (m, 1H), 7,86 - 7,81 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,21 - 7,18 (m, 1H), 5,18 - 4,94 (m, 1H), 2,34 - 2,33 (m, 3H), 2,23 (br s, 1H), 1,82 - 1,70 (m, 1H), 1,37 - 1,26 (m, 1H); LCMS (electropulverización) m/z 346,10 (M+H)+.	N
121	 (1R,2R)-2-fluoro-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de 2HCl	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ= 8,76 (s, 1H), 8,71 (dd, J=0,7, 6,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=1,8, 8,4 Hz, 1H), 5,03 (dt, J=3,8, 6,2 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,19 (dtd, J=4,3, 6,8, 9,2 Hz, 1H), 1,95 - 1,80 (m, 1H), 1,40 - 1,27 (m, 1H), LCMS (electropulverización) m/z 328,20 (M+H)+.	A
122	 (1S,2R)-2-fluoro-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de 2HCl	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ= 8,77 (s, 1H), 8,72 (d, J=6,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J=6,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,55 (dd, J=1,8, 8,4 Hz, 1H), 5,02 (ddd, J=1,6, 3,5, 6,1 Hz, 1H), 2,70 - 2,57 (m, 3H), 2,46 (dddd, J=1,5, 6,6, 10,4, 17,0 Hz, 1H), 1,65 (tddd, J=3,5, 6,9, 10,6, 17,9 Hz, 1H), 1,48 (qd, J=6,5, 13,1 Hz, 1H), LCMS (electropulverización) m/z 328,20 (M+H)+.	A
123	 (1R,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida. Sal de 2HCl	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ= 8,76 (s, 1H), 8,72 (d, J=6,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, J=1,8, 8,4 Hz, 1H), 5,02 (ddd, J=1,6, 3,5, 6,1 Hz, 1H), 2,72 - 2,59 (m, 3H), 2,46 (dddd, J=1,5, 6,6, 10,4, 17,0 Hz, 1H), 1,65 (tddd, J=3,4, 6,9, 10,6, 17,9 Hz, 1H), 1,48 (qd, J=6,5, 13,0 Hz, 1H), LCMS (electropulverización) m/z 328,20 (M+H)+.	A
* denota un compuesto usado para un estudio de comparación.			

Evaluación de compuestos

Ensayo de cinasa c-abl

El kit de ensayo ADP-Glo se compró de Promega. El cloruro de magnesio (MgCl_2), albúmina de suero bovino (BSA), etilenglicol-bis(β -aminoetil éter)-N,N,N',N'-ácido tetraacético (EGTA), tween-20, 1,4-ditiotreitol (DTT) y dimetilsulfóxido (DMSO) se compraron de Sigma-Aldrich. Se compró amortiguador HEPES de Gibco. La cinasa ABL1 y Abltida se compraron de Signalchem.

La actividad de cinasa c-abl se midió por el ensayo ADP-Glo^{MR} de Promega. En este ensayo, se incubaba ABL1 humana recombinante etiquetada con His (0,25 ng/ μL) con 5 μL de compuestos (0,5 % DMSO), 5 μL de Abltida (0,01 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$) y 5 μL de ATP (25 μM) en amortiguador (HEPES 50 mM, 7,5; MgCl_2 10 mM; EGTA 1 mM; 0,05 % BSA; 0,01 % Tween-20; DTT 2 mM). El ensayo se inició al incubar la mezcla de reacción en una placa de 96 pozos a 30 °C durante 30 min. Después de la incubación, se adicionaron 25 μL de reactivo ADP-Glo y la reacción se incubó a temperatura ambiente durante 40 minutos para detener la reacción y degradar ATP residual. El producto de ADP entonces se convirtió en ATP por la adición de 50 μL por pozo de reactivo de detección. La luminiscencia se detectó después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente con el lector de placas I3X Molecular devices. Los valores de IC_{50} se calcularon a partir de una serie de valores de por ciento de inhibición determinados en un intervalo de concentración de inhibidor usando rutinas de software como se implementó en el software GraphPad Prism 7 o SigmaPlot 13.0.

La tabla 2 muestra los valores de IC_{50} para los compuestos de los ejemplos.

Tabla 2. Actividad *in vitro* versus datos de c-abl.

[Tabla 2]

Ejemplo	c-abl - IC_{50} (nM)	Ejemplo	c-abl - IC_{50} (nM)	Ejemplo	c-abl - IC_{50} (nM)
1	18,4	42	875,5	83	90,6
2	29,8	43	56,4	84	18,8
3	11,9	44	161,4	85	3,6
4	4,1	45	5311,2	86	7,4
5	9,0	46	16,8	87	50,9
6	>10.000	47	2,5	88	5,1
7	>10.000	48	7,9	89	119,9
8	2,7	49	11,6	90	1,6
9	34,6	50	24,4	91	9,9
10	22,6	51	35,7	92	9,3
11	8,3	52	5773,5	93	7,1
12	32,3	53	> 10.000	94	757,9
13	9500	54	> 10.000	95	21,1
14	1,3	55	5,9	96	10,1
15	116,0	56	7,9	97	1,2
16	ND	57	74,2	98	2,1
17	7,8	58	130,8	99	102,8
18	> 2.000	59	38,8	100	2,5
19	7,4	60	127,5	101	3,2
20	729,0	61	50,1	102	5,1
21	>2000	62	19,9	103	20,3
22	0,6	63	58,2	104	21,0
23	4,0	64	17,0	105	11,5
24	2,3	65	21,3	106	116,1

Ejemplo	c-abl - IC ₅₀ (nM)	Ejemplo	c-abl - IC ₅₀ (nM)	Ejemplo	c-abl - IC ₅₀ (nM)
25	>2000	66	20,3	107	14,8
26	422,6	67	454,7	108	3,8
27	>2000	68	17,8	109	13,7
28	>2000	69	25,4	110	7,7
29	>2000	70	24,6	111	3,0
30	>2000	71	> 2.000	112	> 10.000
31	>2000	72	63,5	113	21,2
32	47,2	73	57,6	114	ND
33	>2000	74	171,5	115	ND
34	364,2	75	8,3	116	ND
35	1155,7	76	1663,8	117	ND
36	11,4	77	1,6	118	ND
37	76,2	78	4,2	119	ND
38	102,7	79	20,0	120	13,3
39	27,5	80	39,3	121	12,7
40	215,0	81	141,9	122	23,7
41	339,3	82	40,4	123	ND
ND = no determinado					

Ensayo de cinasa c-KIT

5 El kit de ensayo ADP-Glo se compró de Promega. El cloruro de magnesio (MgCl₂), cloruro de manganeso(II) (MnCl₂), albúmina de suero bovino (BSA) y dimetilsulfóxido (DMSO) se compraron de Sigma-Aldrich. Se compró amortiguador Tris-HCl de Biosesang. La cinasa c-Kit y el péptido Poly (4:1 Glu, Tyr) se compraron de Signalchem.

10 La actividad de cinasa c-Kit se midió por el ensayo ADP-Glo^{MR} de Promega. En este ensayo, se incubó c-Kit humana recombinante (100 ng) con 5 µl de compuestos (0,5 % DMSO), 5 µl de Poly (4:1 Glu, Tyr) (250 ng/µl) y 5 µl de ATP (250 µl) en amortiguador (Tris 40 mM, 7,5; MgCl₂ 20 mM; 0,1 mg/ml BSA; MnCl₂ 2 mM; DTT 50 µM). El ensayo se inició al incubar la mezcla de reacción en una placa de 96 pozos a 30 °C durante 2 h. Después de la incubación, se adicionaron 25 µl de reactivo ADP-Glo y la reacción se incubó a 30 °C durante 45 min para detener la reacción y degradar ATP residual. El producto de ADP entonces se convirtió en ATP por la adición de 50 µl por pozo de reactivo de detección. La luminiscencia se detectó después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente con el lector de placas I3X Molecular devices. Los valores de IC₅₀ se calcularon a partir de una serie de valores de por ciento de inhibición determinados en un intervalo de concentración de inhibidor usando rutinas de software como se implementó en el software GraphPad Prism 7 o SigmaPlot 13.0.

Ensayo de cinasa PDGFRα

20 El kit de ensayo ADP-Glo se compró de Promega. El cloruro de magnesio (MgCl₂), albúmina de suero bovino (BSA) y dimetilsulfóxido (DMSO) se compraron de Sigma-Aldrich. Se compró amortiguador Tris-HCl de Biosesang. Se compraron cinasa PDGFRα y péptido Poly (4:1 Glu, Tyr) de Signalchem.

25 La actividad de cinasa PDGFRα se midió por el ensayo ADP-Glo^{MR} de Promega. En este ensayo, se incubó PDGFRα humana recombinante (40 ng) con 5 µl de compuestos (0,5 % DMSO), 5 µl de Poly (4:1 Glu, Tyr) (0,5 µg/µl) y 5 µl de ATP (125 µl) en amortiguador (Tris 40 mM, 7,5; MgCl₂ 20 mM; 0,1 mg/ml BSA; DTT 50 µM). El ensayo se inició al incubar la mezcla de reacción en una placa de 96 pozos a 30 °C durante 1 h. Después de la incubación, se adicionaron 25 µl de reactivo ADP-Glo y la reacción se incubó a temperatura ambiente durante 45 min para detener la reacción y degradar ATP residual. El producto de ADP entonces se convirtió en ATP por la adición de 50 µl por pozo de reactivo de detección. La luminiscencia se detectó después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente con el lector de placas I3X Molecular devices. Los valores de IC₅₀ se calcularon a partir de una serie de valores de por ciento de inhibición determinados en un intervalo de concentración de inhibidor usando rutinas de software como se implementó en el software GraphPad Prism 7 o SigmaPlot 13.0.

35 En la tabla 3, valores de IC₅₀ presentes contra las cinasas c-abl, c-Kit y PDGFRα, y se usan las siguientes designaciones

ND = no determinado.

Tabla 3. Actividades bioquímicas para probar la selectividad de cinasa

5

[Tabla 3]

Ejemplo	c-ablIC ₅₀ (nM)	c-KitIC ₅₀ (nM)	PDGFRaIC ₅₀ (nM)
1	18,4	>10.000	>3099
2	29,8	4.022	>10.000
3	11,9	3.853	8.384
4	4,1	>10.000	1,966
5	9,0	ND	1.614
8	2,7	3.129	391
9	34,6	ND	ND
10	22,6	ND	ND
11	8,3	ND	ND
12	32,3	>10.000	>10.000
14	1,8	1.338	143
17	7,8	>10.000	1.300
22	0,6	1.018	177
24	2,3	>10.000	1.156
36	11,4	>10.000	5.760

Ensayo de inhibición de cinasa

10

Los perfiles de inhibición de cinasa de los compuestos (ejemplos 1, 4, 8 y 17) se probaron usando el servicio SelectScreen Kinase Profiling (panel de cinasa 93 o panel de cinasa 485) de ThermoFisher SCIENTIFIC. Se probó el porcentaje de inhibición contra diversas actividades de cinasas humanas. Usando este panel, los compuestos se examinaron a una concentración final de 100 veces a IC₅₀ de cinasa c-abl o 500 nM. Los protocolos de ensayo de cada cinasa se publican en ThermoFisher SCIENTIFIC.

15

Este ensayo de examen de cinasa es un ensayo de unión de competición que perfiló la selectividad de los compuestos. Los compuestos mostraron una inhibición de cinasa c-abl de más de 80 %, pero la actividad de cinasa PI3K, c-kit y PDGFR fue menor de 20 %.

20

Los compuestos mostraron un porcentaje de inhibición menor de 40 % contra AAK1, ACVR1 (ALK2), ACVR1B (ALK4), ACVR2A, ADCK3, ADRBK1 (GRK2), ADRBK2 (GRK3), AKT1 (PKB alfa), AKT2 (PKB beta), AKT3 (PKB gamma), ALK, ALK C1156Y, ALK F1174L, ALK L1196M, ALK R1275Q, ALK T1151_L1152insT, AMPK (A1/B1/G2), AMPK (A1/B1/G3), AMPK (A1/B2/G1), AMPK (A1/B2/G2), AMPK (A1/B2/G3), AMPK (A2/B1/G2), AMPK (A2/B1/G3), AMPK (A2/B2/G1), AMPK (A2/B2/G2), AMPK (A2/B2/G3), AMPK A1/B1/G1, AMPK A2/B1/G1, AURKA (Aurora A), AURKB (Aurora B), AURKC (Aurora C), AXL, AXL R499C, BLK, BMPR1A (ALK3), BMPR1B (ALK6), BMPR2, BMX, BRAF (lantha), BRAF (Z-LYTE), BRAF V599E (lantha), BRAF V599E (Z-LYTE), BRSK1 (SAD1), BRSK2, BTK, CAMK1 (CaMK1), CAMK1D (CaMKI delta), CAMK1G (CaMKI gamma), CAMK2A (CaMKII alfa), CAMK2B (CaMKII beta), CAMK2D (CaMKII delta), CAMK2G (CaMKII gamma), CAMK4 (CaMKIV), CAMKK1 (CAMKKA), CAMKK2 (CaMKK beta), CASK, CDC42 BPA (MRCKA), CDC42 BPB (MRCKB), CDC42 BPG (MRCKG), CDC7/DBF4, CDK1/ciclina B, CDK11 (inactiva), CDK11/ciclina C, CDK13/ciclina K, CDK14 (PFTK1)/cyclina Y, CDK16 (PCTK1)/cyclina Y, CDK17/ciclina Y, CDK18/ciclina Y, CDK2/ciclina A, CDK2/ciclina A1, CDK2/ciclina E1, CDK2/ciclina O, CDK3/ciclina E1, CDK4/ciclina D1, CDK4/ciclina D3, CDK5 (inactiva), CDK5/p25, CDK5/p35, CDK6/ciclina D1, CDK7/ciclina H/MNAT1, CDK8/ciclina C, CDK9 (inactiva), CDK9/ciclina K, CDK9/ciclina T1, CDKL5, CHEK1 (CHK1), CHEK2 (CHK2), CHUK (IKK alfa), CLK1, CLK2, CLK4, CSK, CSNK1A1 (CK1 alfa 1), CSNK1A1L, CSNK1D (CK1 delta), CSNK1E (CK1 épsilon) R178C, CSNK1G1 (CK1 gamma 1), CSNK1G2 (CK1 gamma 2), CSNK1G3 (CK1 gamma 3), CSNK2A1 (CK2 alfa 1), CSNK2A2 (CK2 alfa 2), DAPK1, DAPK2, DAPK3 (ZIPK), DCAMKL1 (DCLK1), DCAMKL2 (DCK2), DDR1, DDR2, DDR2 T654M, DMPK, DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, DYRK3, DYRK4, EEF2K, EGFR (ErbB1), EGFR (ErbB1) C797S, EGFR (ErbB1) d746-750, EGFR (ErbB1) d747-749 A750P, EGFR (ErbB1) G719C, EGFR (ErbB1) G719S, EGFR (ErbB1) L858R, EGFR (ErbB1) L861Q, EGFR (ErbB1) T790M, EGFR (ErbB1) T790M C797S L858R, EGFR (ErbB1) T790M L858R, EIF2AK2 (PKR), EPHA1, EPHA6, EPHA7, EPHB1, EPHB3, EPHB4, ERBB2 (HER2), ERBB4 (HER4), ERN1, ERN2, FER, FES (FPS), FGFR1, FGFR1 V561M, FGFR2, FGFR2 N549H, FGFR3, FGFR3 G697C, FGFR3 K650E, FGFR3 K650M, FGFR3 V555M, FGFR4, FLT1

40

(VEGFR1), FLT3, FLT3 D835Y, FLT3 ITD, FLT4 (VEGFR3), FRAP1 (mTOR), FRK (PTK5), FYN A, GAK, GRK1, GRK4, GRK5, GRK6, GRK7, GSG2 (haspina), GSK3A (GSK3 alfa), GSK3B (GSK3 beta), HCK, HIPK1 (Myak), HIPK2, HIPK3 (YAK1), HIPK4, HUNK, ICK, IGF1R, IKBKB (IKK beta), IKBKE (IKK epsilon), INSR, INSRR (IRR), IRAK4, TTK, JAK1, JAK2, JAK2 JH1 JH2, JAK2 JH1 JH2 V617F, JAK3, KDR (VEGFR2), KIT, KIT A829P, KIT D816H, KIT D816V, KIT D820E, KIT N822K, KIT T670E, KIT T670I, KIT V559D, KIT V559D T670I, KIT V559D V654A, KIT V560G, KIT V654A, KIT Y823D, KSR2, LATS1, LATS2, LIMK1, LIMK2, LRRK2 I2020T, LRRK2 R1441C, LTK (TYK1), MAP2K1 (MEK1) (lantha), MAP2K1 (MEK1) (Z-LYTE), MAP2K1 (MEK1) S218D S222D, MAP2K2 (MEK2) (lantha), MAP2K2 (MEK2) (Z-LYTE), MAP2K4 (MEK4), MAP2K5 (MEK5), MAP2K6 (MKK6) (lantha), MAP2K6 (MKK6) (Z-LYTE), MAP2K6 (MKK6) S207E T211E, MAP3K10 (MLK2), MAP3K11 (MLK3), MAP3K14 (NIK), MAP3K19 (YSK4), MAP3K2 (MEKK2), MAP3K3 (MEKK3), MAP3K5 (ASK1), MAP3K7/MAP3K7IP1 (TAK1-TAB1), MAP3K8 (COT), MAP3K9 (MLK1), MAP4K2 (GCK), MAP4K3 (GLK), MAP4K5 (KHS1), MAPK1 (ERK2), MAPK10 (JNK3) (lantha), MAPK10 (JNK3) (Z-LYTE), MAPK11 (p38 beta), MAPK12 (p38 gamma), MAPK13 (p38 delta), MAPK14 (p38 alfa), MAPK14 (p38 alfa) directa, MAPK15 (ERK7), MAPK3 (ERK1), MAPK7 (ERK5), MAPK8 (JNK1) (lantha), MAPK8 (JNK1) (Z-LYTE), MAPK9 (JNK2) (lantha), MAPK9 (JNK2) (Z-LYTE), MAPKAPK2, MAPKAPK3, MAPKAPK5 (PRAK), MARK1 (MARK), MARK2, MARK3, MARK4, MASTL, MATK (HYL), MELK, MERTK (cMER), MERTK (cMER) A708S, MET (cMet), MET (cMET) Y1235D, MET M1250T, MKNK1 (MNK1), MKNK2 (MNK2), MLK4, MST1R (RON), MST4, MUSK, MYLK (MLCK), MYLK4, MYO3A (MYO3 alpha), NEK1, NEK2, NEK4, NEK6, NEK7, NEK8, NEK9, NIM1K, NLK, NUA1 (ARK5), NUA2, PAK1, PAK2 (PAK65), PAK3, PAK4, PAK6, PAK7 (KIAA1264), PASK, PDGFRA (PDGFR alfa), PDGFRA D842V, PDGFRA T674I, PDGFRB (PDGFR beta), PDK1, PDK1 directa, PHKG1, PHKG2, PI4K2A (PI4K2 alfa), PI4K2B (PI4K2 beta), PI4KA (PI4K alfa), PI4KB (PI4K beta), PIM1, PIM2, PIM3, PIP4K2A, PIP5K1A, PIP5K1B, PIP5K1C, PKMYT1, PKN1 (PRK1), PKN2 (PRK2), PLK1, PLK2, PLK3, PLK4, PRKACA (PKA), PRKACB (PRKAC beta), PRKACG (PRKAC gamma), PRKCA (PKC alfa), PRKCB1 (PKC beta I), PRKCB2 (PKC beta II), PRKCD (PKC delta), PRKCE (PKC epsilon), PRKCG (PKC gamma), PRKCH (PKC eta), PRKCI (PKC iota), PRKCN (PKD3), PRKCQ (PKC teta), PRKCZ (PKC zeta), PRKD2 (PKD2), PRKG1, PRKG2 (PKG2), PRKX, PTK2 (FAK), PTK2B (FAK2), PTK6 (Brk), RAF1 (cRAF) Y340D Y341D (lantha), RAF1 (cRAF) Y340D Y341D (Z-LYTE), RET, RET A883F, RET G691S, RET M918T, RET S891A, RET V804E, RET V804L, RET V804M, RET Y791F, ROCK1, ROCK2, ROS1, RPS6KA1 (RSK1), RPS6KA2 (RSK3), RPS6KA3 (RSK2), RPS6KA4 (MSK2), RPS6KA5 (MSK1), RPS6KA6 (RSK4), RPS6KB1 (p70S6K), RPS6KB2 (p70S6Kb), SBK1, SGK (SGK1), SGK2, SGKL (SGK3), SIK1, SIK3, SLK, SNF1LK2, SPHK1, SPHK2, SRMS (Srm), SRPK1, SRPK2, STK16 (PKL12), STK17A (DRAK1), STK17B (DRAK2), STK22B (TSSK2), STK22D (TSSK1), STK23 (MSSK1), STK24 (MST3), STK25 (YSK1), STK3 (MST2), STK32B (YANK2), STK32C (YANK3), STK33, STK38 (NDR), STK38L (NDR2), STK39 (STLK3), STK4 (MST1), TAOK1, TAOK3 (JIK), TBK1, TEC, TEK (TIE2) R849W, TEK (TIE2) Y1108F, TEK (TIE2) Y897S, TESK1, TESK2, TGFB1 (ALK5), TGFB2, TLK1, TLK2, TNK1, TNK2 (ACK), TTK, TXK, TYK2, TYRO3 (RSE), ULK1, ULK2, ULK3, VRK2, WEE1, WNK1, WNK2, WNK3, ZAK, ZAP70.

35 Estudio farmacocinético de dosis oral en ratones

Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos de dosis oral de los ejemplos 1, 4, 5, 6, 8 y nilotinib en ratones.

Se dejaron en ayuno a los ratones ICR machos durante 15 h antes de comenzar el experimento farmacocinético y recibieron dosis orales individuales de compuestos disueltos en 20 % de dimetilsulfóxido (DMSO)/1 % de Tween-20/79 % de solución de NS a una dosis de 5 mg/kg. Para observar la farmacocinética de los compuestos, se extrajo sangre de cada ratón del plexo retroorbital en puntos de tiempo específicos (5, 15, 30 y 60 min, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10 y 24 h, n = 3 para cada punto de tiempo) después de la administración usando un tubo capilar heparinizado de sodio. Las muestras de plasma se separaron por centrifugación a 10.000 rpm durante 5 min y se almacenaron a -80 °C hasta el análisis. Para la exposición de los compuestos, se recolectaron cerebros de ratones a 30 y 60 minutos, 2, 4 y 24 horas (n = 1 para cada punto de tiempo) después del tratamiento de los compuestos con 5 mg/kg y también se recolectaron muestras de plasma coincidentes y entonces se almacenaron a -80 °C hasta el análisis. Las muestras de cerebro recién descongeladas se pesaron y homogeneizaron en 3 volúmenes de PBS.

El plasma y cerebro homogeneizado se trataron con acetonitrilo para precipitar las proteínas. Después de agitar y centrifugar, el sobrenadante se diluyó 3 veces con agua destilada y se analizó utilizando un cromatógrafo de líquidos de ultra alto rendimiento ExionLC^{MR} (SCIEX, EUA) acoplado con una espectrometría de masas de triple cuadrupolo SCIEX 6500+ (SCIEX, EUA) (LC-MS/MS). Se inyectaron diez microlitros de cada muestra en una columna CORTECS^{MR} C18+ 2,1 mm×50 mm I.D., 2,7 µm (Water, EUA) y se separaron por condiciones de gradiente usando fase móvil (A: ácido fórmico al 0,1 % en agua, B: ácido fórmico al 0,1 % en ACN) a una velocidad de flujo de 0,3 ml/min. Las integraciones y áreas pico se determinaron usando el software Analyst (SIEX, EUA) y el análisis farmacocinético no compartimental con la concentración media se realizó usando el software Phoenix WinNonlin^{MR} versión 8.0 (Pharsight Corp, EUA).

El AUC_{INF} en plasma (min*ng/ml) y la relación de concentración en cerebro/plasma (relación BP) después de la dosis oral a una dosis de 5 mg/kg se mostraron en la tabla 4. Todos los ejemplos exhiben mejor exposición cerebral que nilotinib.

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos de los ejemplos 1, 4, 5, 6, 8 y nilotinib.

[Tabla 4]

Ejemplo	Matriz	Vía	Dosis (mg/kg)	AUC _{INF} (min* ng/mL)	Relación BP ^a
1	Plasma	PO	5	61506,8	-
	Cerebro	PO	5	152143,0	2,03
4	Plasma	PO	5	682041,7	-
	Cerebro	PO	5	248386,8	0,41
5	Plasma	PO	5	509093,6	-
	Cerebro	PO	5	118802,8	0,16
6	Plasma	PO	5	291672,8	-
	Cerebro	PO	5	236835,9	0,50
8	Plasma	PO	5	871230,0	-
	Cerebro	PO	5	1202940,1	0,94
Nilotinib	Plasma	PO	5	631652,5	-
	Cerebro	PO	5	11778,6	0,01

^a Las relaciones BP se calcularon con base en el valor de AUC_{INF} del cerebro y plasma emparejado.

Validación de eficacia *in vitro*

5 c-abl es activa en la enfermedad de Parkinson y estudios recientes muestran que c-abl se activa por el tratamiento de fibrillas preformadas de α -sinucleína (PFF) de una manera dependiente del tiempo y PFF de α -sinucleína disminuyeron significativamente en las neuronas con el tratamiento del inhibidor de c-abl, nilotinib. (Zui-Hua Zhou et al. *Neurol Sci.* 2016)

10 Sin embargo, se sabe que nilotinib provoca eventos adversos cardiovasculares tal como prolongación de QTc y latidos cardíacos irregulares que pueden conducir a muerte súbita. Estos eventos adversos (advertencia de recuadro negro) se pueden deber a su actividad de hERG. Nilotinib, ponatinib y dasatinib tienen IC₅₀ de hERG de 0,13, 2,33 y 14,3 μ M, respectivamente. Además, nilotinib no muestra selectividad de cinasa c-abl ni alta penetración de BBB. Puede significar que nilotinib no es adecuado para uso en enfermedades neurodegenerativas crónicas.

15 Los ejemplos 4 y 8 mostraron poca actividad de hERG (23,87 % y 12,61 % de inhibición a 10 μ M, respectivamente) e indicaron que es poco probable que los compuestos provoquen eventos adversos cardiovasculares. El ejemplo 4 disminuyó la agregación patológica inducida por PFF de α -sinucleína (patología similar a cuerpos de Lewy) y los ejemplos 4 y 8 también inhibieron la toxicidad neuronal inducida por PFF de una manera dependiente de la dosis (dosis: 0,5, 1, 5, 10, 100 nM).

20 Los ejemplos 4 y 8 tienen buenos perfiles PK en ratones y mejor exposición cerebral que nilotinib.

Tabla 5. Comparación de nilotinib y ejemplos 4 y 8

[Tabla 5]

Fármaco	Dosis (mg/kg)	Vía	T _{máx} (mi n)	C _{máx} (ng/m L)	AUC _{INF} (min* ng/mL)	Relación cerebro/plasma (AUC)Total/libre
Nilotinib	5	PO	60	4409,1	631652,5	0,01/0,002
Ejemplo 4	5	PO	30	3585,9	682041,7	0,42/0,27
Ejemplo 8	5	PO	60	4165,6	1514891,9	0,71/0,21

25

Validación de eficacia *in vivo* en el modelo de AD y PD

La actividad farmacológica de los ejemplos 4 y 8 se estimó en el modelo de ratones con enfermedad de Alzheimer (AD) inducida por A β ₂₅₋₃₅ y enfermedad de Parkinson (PD) inducida por fibrillas preformadas de α -sinucleína (PFF).

30

Eficacia *in vivo* en el modelo de PD

La fosforilación de α -sinucleína en ser129 se incrementó en el modelo de PD inducido por PFF de α -sinucleína y se redujo estadísticamente mediante la administración oral del ejemplo 4 (3 y 10 mg/kg, q.d.) aproximadamente 50 % y 80 %, respectivamente. Sin embargo, nilotinib (3 y 10 mg/kg, q.d.) no fue efectivo en la fosforilación de α -sinucleína

35

estadísticamente. Esto significa que el ejemplo 4 es un candidato potente para mejorar la patogénesis de cuerpos de Lewy.

En ratones con PD inducida por PFF de α -sinucleína, el ejemplo 4 (0,3, 1, 3 y 10 mg/kg) y nilotinib (3, 10 y 30 mg/kg) se administraron de manera oral una vez al día durante 5 meses y se realizó prueba de Pole para evaluar el trastorno de movimiento de ratones con PD inducida por PFF de α -sinucleína. El tiempo de descenso de polo incrementado (seg) por inyección de PFF de α -sinucleína se recuperó por tratamiento del ejemplo 4 de una manera dependiente de la dosis. 0,3 mg/kg del ejemplo 4 dieron por resultado mejora de 50 % del tiempo de descenso de polo y 10 mg/kg se recuperaron completamente. Sin embargo, nilotinib mostró solo una ligera mejora a 10 mg/ kg.

Indica que los compuestos confieren recuperación conductual de ratones de disfunción motora inducida por PFF de α -sinucleína de una manera dependiente de la dosis y los compuestos son agentes modificadores de enfermedad para trastornos neurodegenerativos que incluyen enfermedad de Parkinson y potencialmente demencia con cuerpos de Lewy.

Eficacia *in vivo* en el modelo de AD

El ejemplo 4 (1, 3 y 10 mg/kg), ejemplo 8 (1 y 3 mg/kg) y nilotinib (3 mg/kg) se administraron de manera oral una vez al día a los ratones con AD inducida por $A\beta_{25-35}$ durante 10 días y se realizó un rendimiento de alternancia espontánea en el laberinto en Y, un índice de memoria de trabajo espacial y prueba de evitación pasiva paso a paso (STPA). La prueba de laberinto en Y como prueba de comportamiento se usó para valorar la función de memoria y la disposición de los roedores a explorar nuevos entornos

La inyección ICV del péptido oligomérico $A\beta_{25-35}$ desencadenó efectos neurotóxicos y déficit de comportamiento en la prueba de laberinto en Y que evalúa la memoria a corto plazo, por la medición de la alternancia espontánea, en tanto que no se observó ningún cambio de síntoma motor por la medición de la locomoción.

10 días después de la inyección ICV de péptido oligomérico $A\beta_{25-35}$, se diseccionó el hipocampo. Y el nivel de peroxidación lipídica se cuantificó en los productos homogeneizados de hipocampo. La inyección ICV del péptido oligomérico $A\beta_{25-35}$ indujo la peroxidación lipídica, un marcador de estrés oxidativo. La dosificación oral una vez al día de 3 mg/kg y 10 mg/kg del ejemplo 4 inhibió completamente la peroxidación lipídica, que significa la reducción del estrés oxidativo. (Figura 7)

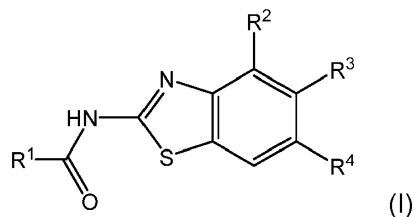
El estrés oxidativo se considera que es un mecanismo principal de toxicidad neuronal inducida por el péptido $A\beta_{25-35}$ a través de la disfunción mitocondrial (Ref: Meunier et al. Eur J. Pharm 2012), que se inhibe de manera exitosa por el ejemplo 4.

Esto indica que el Ejemplo 4 alivió de manera muy significativa y completa los déficits de comportamiento de alternancia y memoria contextual a largo plazo de una manera dosis-respuesta, en tanto que nilotinib alivió parcialmente los déficits de memoria de trabajo espacial o no mostró ningún efecto significativo en los déficits de memoria contextual a largo plazo.

Los resultados se muestran en las figuras 1 a 7. El resultado indica que los compuestos tienen alta actividad neuroprotectora y bajos eventos cardiovasculares y por lo tanto pueden ser útiles para tratar o inhibir enfermedad neurodegenerativa tal como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y/o ALS.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

¹ es ciclopropilo, donde R¹ se sustituye con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo, hidroxialquilo y haloalquilo,

R² y R³ son independientemente -H, halo, alquilo, alcoxi, -CF₃ o -OCF₃,

R⁴ es arilo, heteroarilo monocíclico, cicloalquilo, o heterociclilo, donde R⁴ se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, hidroxialquilo, trimetilsililetoximetilo, -NO₂, -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -OR_a, -CN, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)R_a, -OC(=O)OR_a, -OC(=O)NR_aR_b, -SR_a, azetidino, oxetano, tetrahidrofuranilo, furanilo, pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furazanilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, fenilo, tetrahidropiranilo, piranilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, y

R_a y R_b son independientemente -H, halo, amino, alquilo o haloalquilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde

R¹ es ciclopropilo, donde R¹ se sustituye con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo de C₁-C₃, hidroxialquilo de C₁-C₃ y haloalquilo de C₁-C₃;

R² y R³ son independientemente -H, halo, alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, -CF₃ o -OCF₃;

R⁴ es arilo, heteroarilo monocíclico, cicloalquilo o heterociclilo, donde R⁴ se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo de C₁-C₃, alqueno de C₂-C₃, alquino de C₂-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, mono-alquilamino de C₁-C₃, di-alquilamino de C₁-C₃, -NO₂, -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -OR_a, -CN, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)R_a, -OC(=O)OR_a, -OC(=O)NR_aR_b, -SR_a, azetidino, oxetano, tetrahidrofuranilo, furanilo, pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furazanilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, fenilo, tetrahidropiranilo, piranilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, y

R_a y R_b son independientemente -H, halo, amino, alquilo de C₁-C₃ o haloalquilo de C₁-C₃.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, donde

R¹ es ciclopropilo sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en fluoro, alquilo de C₁-C₃, hidroxialquilo de C₁-C₃ y fluoroalquilo de C₁-C₃,

R² y R³ son independientemente -H, -F, -Br, -Cl, alquilo de C₁-C₃ o -CF₃,

R⁴ es fenilo, piridinilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo o piridazinilo, donde R⁴ se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, mono(C₁-C₃)alquilamino, di(C₁-C₃)alquilamino, -NR_aR_b, -OR_a, -CN, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -OC(=O)R_a, -OC(=O)OR_a, -SR_a, pirazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y pirrolilo,

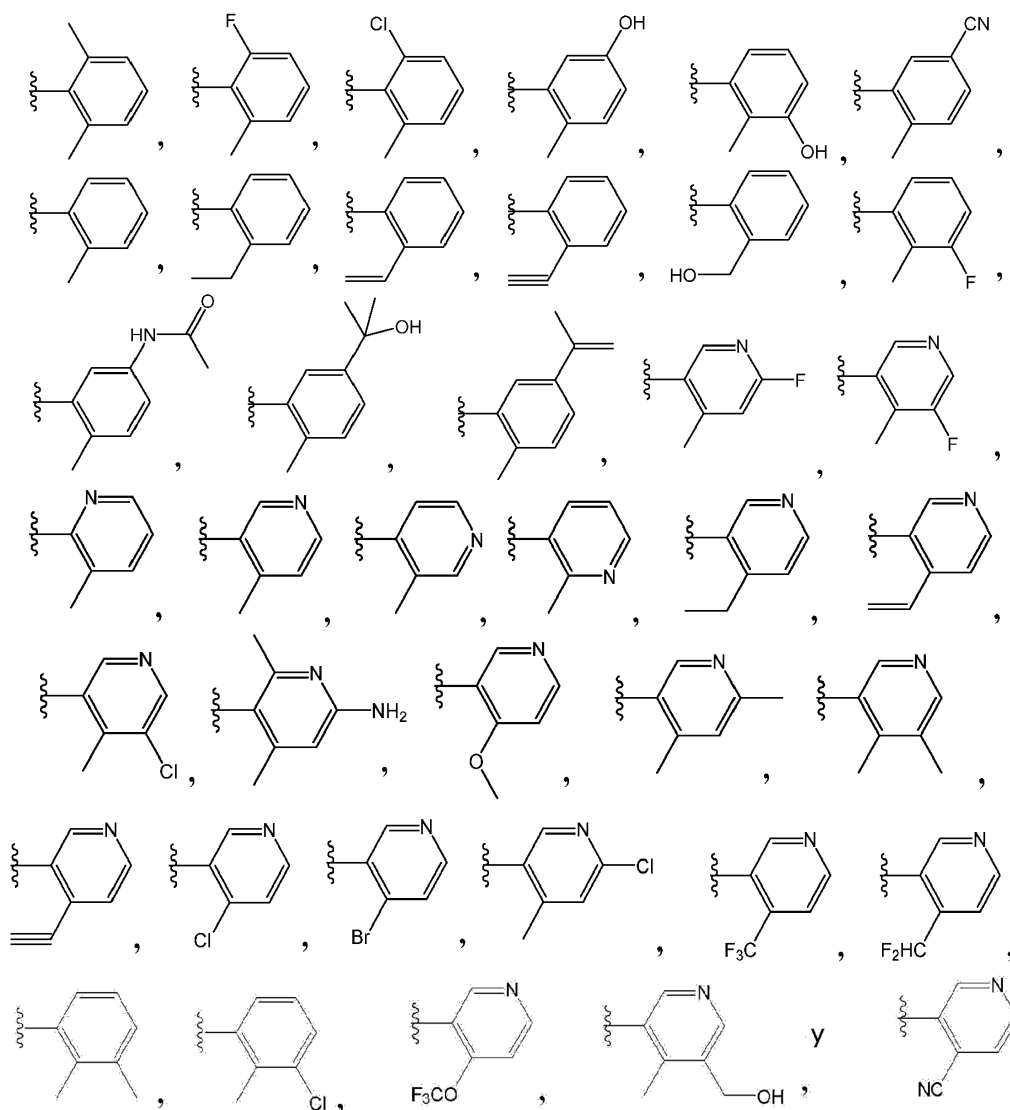
R_a y R_b son independientemente -H, halo, amino, alquilo de C₁-C₃ o haloalquilo de C₁-C₃.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde R¹ es ciclopropilo sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en fluoro, metilo, etilo, hidroximetilo e hidroxietilo.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde R¹ es fluorociclopropilo, hidroximetilciclopropilo o difluorociclopropilo; y R² y R³ son independientemente -H, metilo o fluoro.

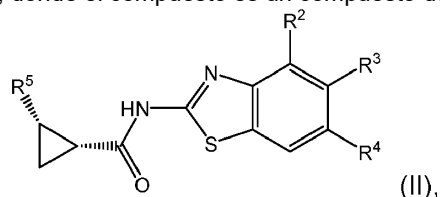
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R⁴ es fluoro-metilfenilo, cloro-metilfenilo, dimetilfenilo, acetamido-metilfenilo, hidroximetilfenilo, hidroxipropanil-metilfenilo, metil-propenilfenilo, metil-pirrolilfenilo, metil-tiazolilfenilo, imidazolil-metilfenilo, ciano-metilfenilo, metil-pirazolilfenilo, etinil-metilfenilo, metilpiridinilo, fluoro-metil-metilaminofenilo, dimetilpiridinilo, fluoro-metilpiridinilo, fluorometil-metilpiridinilo, cianopiridinilo, trifluorometil-metilpiridinilo, hidroximetilpiridinilo, hidroximetil-metilpiridinilo, hidroxietil-metilpiridinilo, cloro-metilpiridinilo, aminopiridinilo, acetil-metilpiridinilo, amino-dimetilpiridinilo, hidroxietil-metilpiridinilo, metilpirimidinilo, dimetilpirimidinilo, trifluorometilpirimidinilo, pirazolilo, metiltiazolilo, metil-tetrahidropiranilo, metilpirazolilo, metilisotiazolilo, cloro-metilisotiazolilo o dimetiltiazolilo.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde R⁴ es fluoro-metilfenilo, cloro-metilfenilo, bimetilfenilo, acetamido-metilfenilo, hidroxil-metilfenilo, metil-propenilfenilo, etinil-metilfenilo, fluoro-metil-metilaminofenilo, metil-pirrolilfenilo, metil-tiazolilfenilo, ciano-metilfenilo, imidazolil-metilfenilo, metilpiridinilo, cloro-metilpiridinilo, fluoro-metilpiridinilo, fluorometil-metilpiridinilo, bimetilpiridinilo, aminopiridinilo, amino-dimetilpiridinilo, metoxipiridinilo, acetil-metilpiridinilo, hidroximetilpiridinilo, hidroximetil-metilpiridinilo, hidroxietil-metilpiridinilo, cianopiridinilo, trifluorometilpiridinilo, metiltiofenilo, metilpirimidinilo, dimetilpirimidinilo, pirazolilo, metilpirazolilo, metilpirrolilo, metilisotiazolilo o dimetilisotiazolilo.
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde R⁴ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, pirazolilo, tiofenilo e isotiazolilo, donde R⁴ se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo, alquinilo, hidroxialquilo, amino, ciano, acetilo, hidroxilo y haloalquilo.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:



- 25 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde R¹ es fluorociclopropilo.
11. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 30 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida; y
(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida.

12. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es un compuesto de la fórmula (II):



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 donde R⁵ se selecciona del grupo que consiste de halo, alquilo de C₁-C₃, hidroxialquilo de C₁-C₃ y haloalquilo de C₁-C₃.

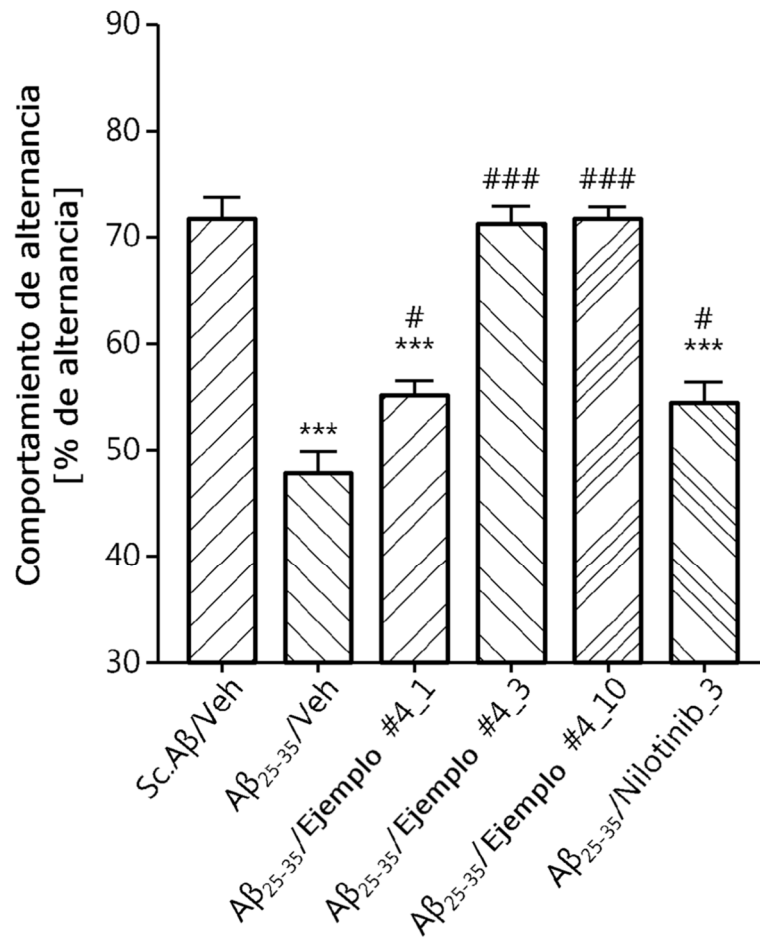
13. El compuesto de la reivindicación 12, donde R⁴ es fluoro-metilfenilo, cloro-metilfenilo, bimetilfenilo, acetamido-metilfenilo, hidroxil-metilfenilo, metil-propenilfenilo, etinil-metilfenilo, fluoro-metil-metilaminofenilo, metil-pirrolilfenilo, metil-tiazolilfenilo, ciano-metilfenilo, imidazolil-metilfenilo, metilpiridinilo, cloro-metilpiridinilo, fluoro-metilpiridinilo, fluorometil-metilpiridinilo, bimetilpiridinilo, aminopiridinilo, amino-dimetilpiridinilo, metoxipiridinilo, acetil-metilpiridinilo, hidroximetilpiridinilo, hidroximetil-metilpiridinilo, hidroxietil-metilpiridinilo, cianopiridinilo, trifluorometilpiridinilo, metiltiofenilo, metilpirimidinilo, dimetilpirimidinilo, pirazolilo, metilpirazolilo, metilpirrolilo, metilisotiazolilo o dimetilisotiazolilo.

14. El compuesto de la reivindicación 12 o 13, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

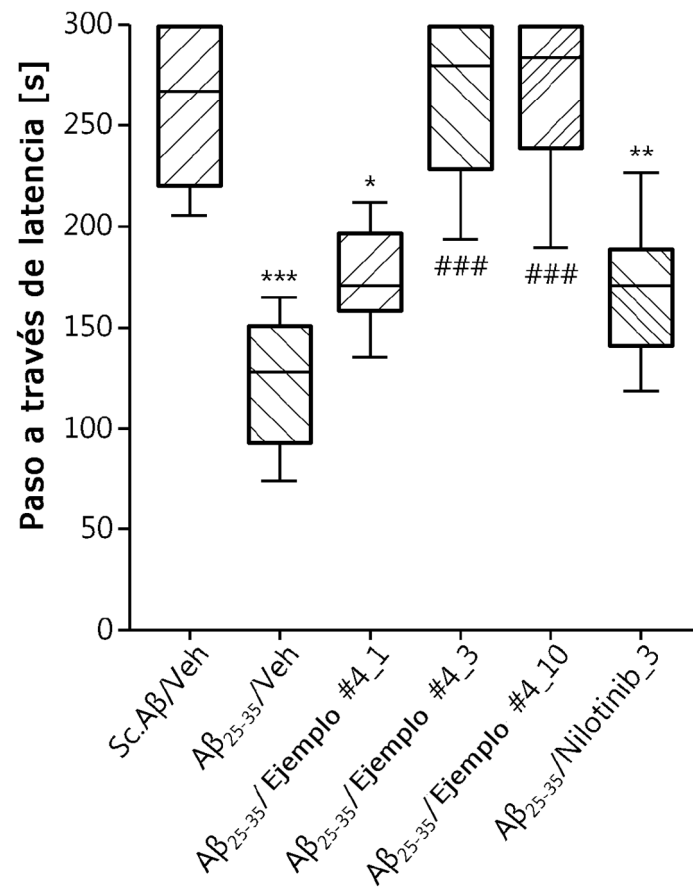
(1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-N-(6-(2-cloro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-N-(6-(2,6-dimetilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(prop-1-en-2-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-cloro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-N-(6-(2,4-dimetilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(5-hidroxi-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(5-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(3-hidroxi-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-N-(6-(6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metoxipiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(3-metiltiofen-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metilpirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-N-(6-(6-acetil-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-N-(6-(4,6-dimetilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-N-(6-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-(hidroximetil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(6-(hidroximetil)-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(6-(1-hidroxietil)-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-N-(6-(1H-pirazol-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(5-(hidroximetil)-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(4-fluoro-6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(4-fluoro-6-(2-fluoro-6-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(1H-pirazol-3-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-N-(6-(4,6-dimetilpiridin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-N-(6-(5-etinil-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-N-(6-(4-cloropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-N-(6-(4-cianopiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(1H-pirazol-3-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(tiazol-2-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-N-(6-(5-ciano-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(4-metil-1H-pirazol-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(1H-pirrol-2-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(2-metil-5-(1H-pirazol-3-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(3-metilisotiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-N-(6-(4-cloro-3-metilisotiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;

- (1S,2S)-N-(6-(3,4-dimetilisotiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-N-(6-(5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fluorociclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(6-(fluorometil)-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-(5-fluoro-6-(4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida; y
 5 (1S,2S)-2-fluoro-N-(6-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan-1-carboxamida.
15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde la sal es sal de ácido clorhídrico, sal de ácido fórmico o sal de ácido trifluoroacético.
- 10 16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 15 17. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad terapéuticamente efectiva, para uso al tratar un trastorno neurodegenerativo en un sujeto.

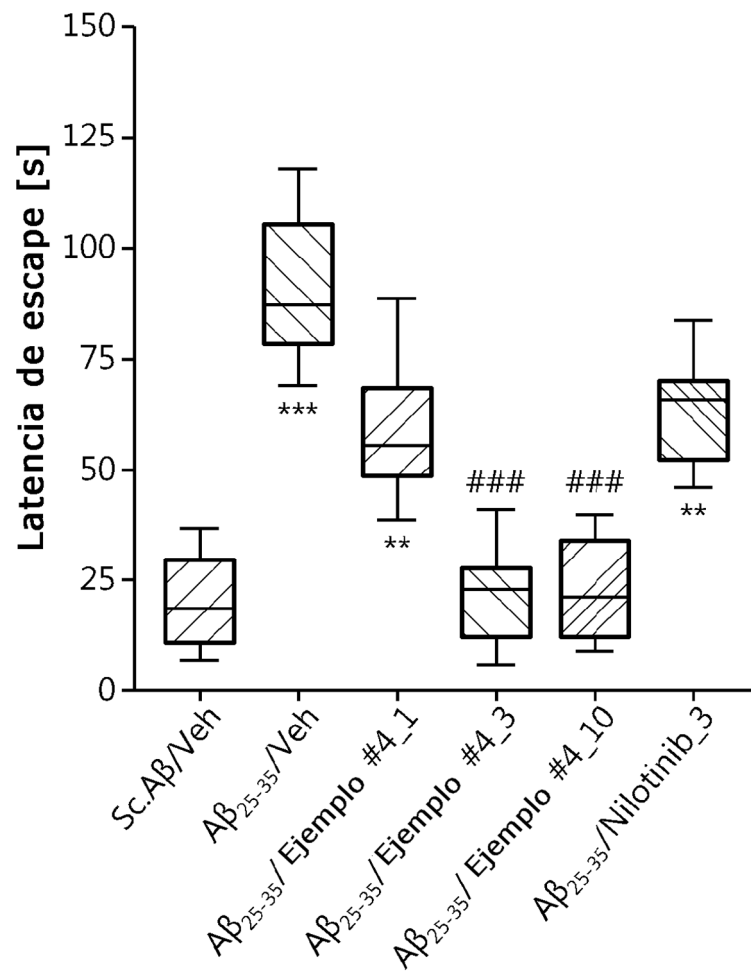
[Fig. 1]

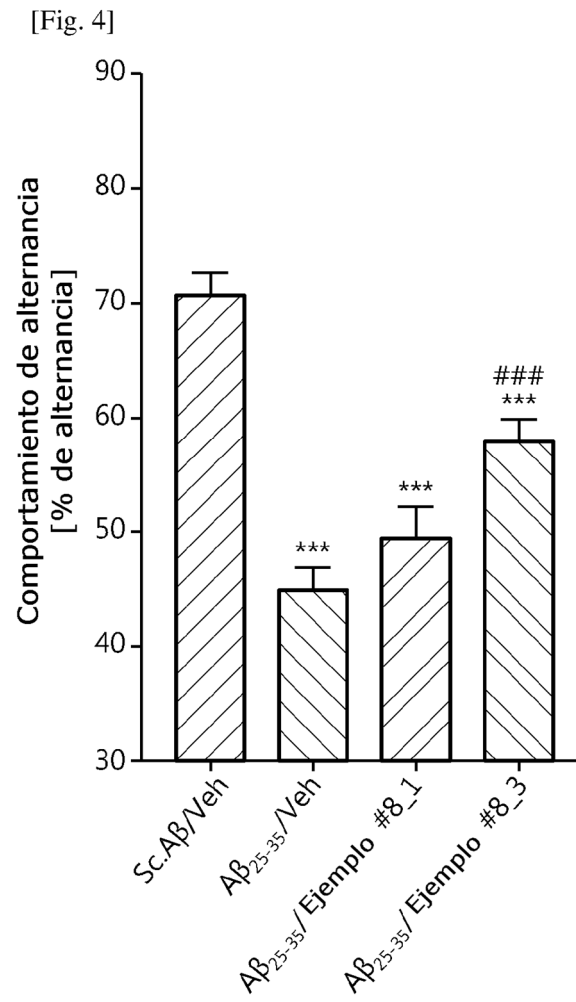


[Fig. 2]

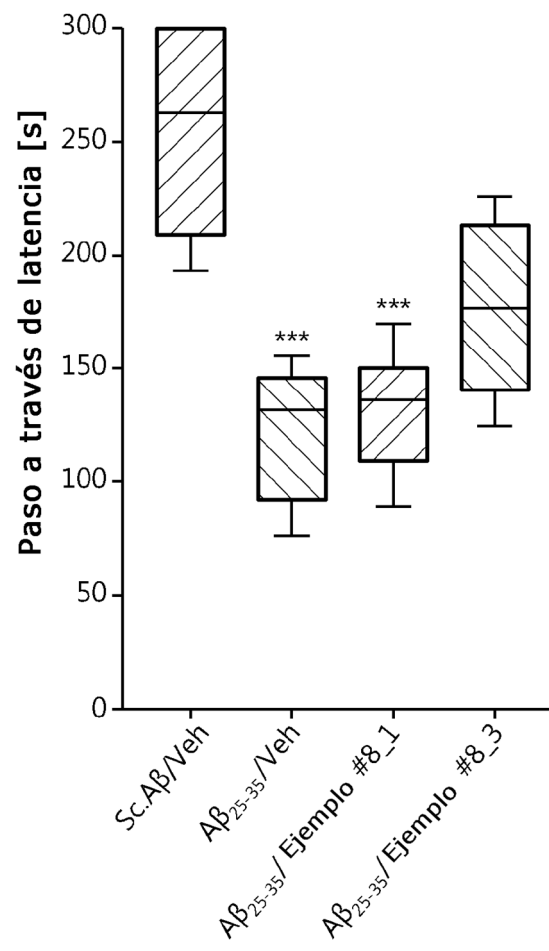


[Fig. 3]

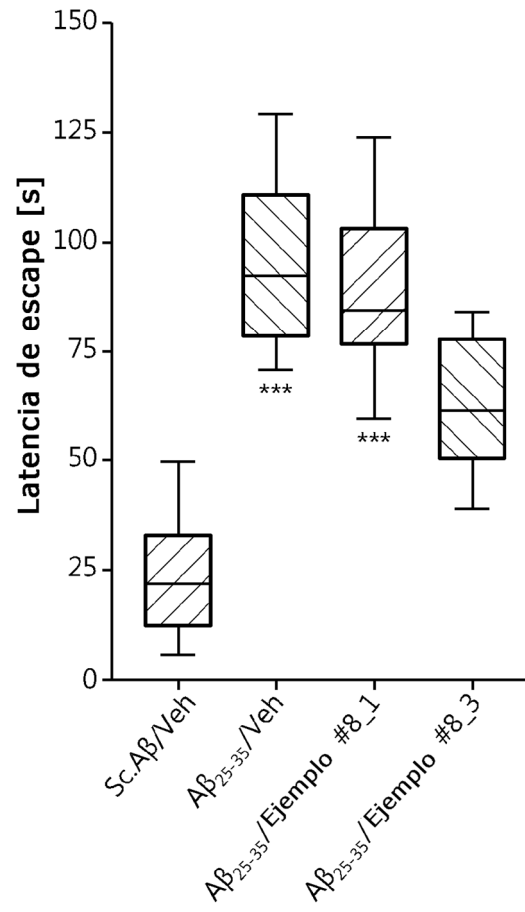




[Fig. 5]



[Fig. 6]



[Fig. 7]

