

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 800 313**

51 Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.07.2017** **PCT/US2017/041868**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.01.2018** **WO18013770**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2017** **E 17742923 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020** **EP 3484881**

54 Título: **Compuestos de heteroarilo bícíclico sustituidos**

30 Prioridad:

14.07.2016 US 201662362071 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
29.12.2020

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543-4000, US

72 Inventor/es:

FU, QINGHONG;
ZHANG, XIAOJUN;
PRIESTLEY, ELDON SCOTT;
HALPERN, OZ SCOTT;
REZNIK, SAMUEL KAYE y
RICHTER, JEREMY M.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 800 313 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 heteroarilo bicíclico sustituidos

5 **Campo de la invención**

La presente invención generalmente se refiere a compuestos de heteroarilo bicíclico sustituidos útiles como inhibidores de la agregación plaquetaria. En el presente documento se proporcionan compuestos de heteroarilo bicíclico sustituidos, composiciones que comprenden dichos compuestos y métodos para su uso. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención que es útil para prevenir o tratar trastornos tromboembólicos.

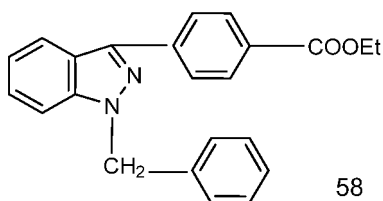
Antecedentes de la invención

Las enfermedades tromboembólicas siguen siendo la principal causa de muerte en los países desarrollados a pesar de que se dispone de anticoagulantes tales como warfarina (COUMADIN®), heparina, heparina de bajo peso molecular (HBPM), pentasacáridos sintéticos y agentes antiplaquetarios, tales como aspirina y clopidogrel (PLAVIX®).

Las terapias antiplaquetarias actuales tienen limitaciones que incluyen un mayor riesgo de hemorragia, así como una eficacia parcial (reducción relativa de riesgo cardiovascular en el intervalo del 20 al 30 %). Por tanto, descubrir y desarrollar antitrombóticos orales o parenterales, inocuos y eficaces para la prevención y el tratamiento de una amplia gama de trastornos tromboembólicos, sigue siendo un objetivo importante.

La alfa trombina es el activador de agregación y desgranulación plaquetaria más fuerte que se conoce. La activación de las plaquetas está causalmente implicada en oclusiones vasculares aterotrombóticas. La trombina activa las plaquetas al escindir los receptores acoplados a la proteína G denominados receptores activados por proteasa (PAR, siglas del inglés *protease activated receptors*). Los PAR proporcionan su propio ligando críptico presente en el dominio extracelular N-terminal que está desenmascarado por la escisión proteolítica, con unión intramolecular posterior al receptor para inducir la señalización (mecanismo de ligando conectado; Coughlin, S.R., *Nature*, 407:258-264 (2000)). Los péptidos sintéticos que imitan la secuencia del extremo N recién formado tras la activación proteolítica, pueden inducir una señalización independiente de la escisión del receptor. Las plaquetas son una pieza clave en los episodios aterotrombóticos. Las plaquetas humanas expresan al menos dos receptores de trombina, comúnmente conocidos como PAR1 y PAR4. Los inhibidores de PAR1 se han investigado extensamente, y varios compuestos, incluidos vorapaxar y atopaxar, han avanzado hasta las últimas etapas en ensayos clínicos. Recientemente, en el ensayo clínico TRACER en fase III en pacientes con SCA (síndrome coronario agudo), vorapaxar no redujo significativamente los episodios cardiovasculares, pero aumentó significativamente el riesgo de hemorragia grave (Tricoci, P. et al., *N. Eng. J. Med.*, 366(1):20-33 (2012)). Por tanto, sigue habiendo una necesidad de descubrir nuevos agentes antiplaquetarios con mayor eficacia y menores efectos secundarios hemorrágicos.

Hay varios informes iniciales de estudios preclínicos de inhibidores de PAR4. Lee, F-Y. et al., "Synthesis of 1-Benzyl-3-(5'-hydroxymethyl-2'-furyl)indazole Analogues as Novel Antiplatelet Agents", *J. Med. Chem.*, 44 (22): 3746-3749 (2001) desvelan en el resumen que el compuesto



"se descubrió que era un inhibidor selectivo y fuerte o un receptor de tipo 4 activado por proteasa (PAR4) dependiente de la activación plaquetaria". El compuesto 58 también se conoce como YD-3 en Wu, C-C. et al., "Selective Inhibition of Protease-activated Receptor 4-dependent Platelet Activation by YD-3", *Thromb. Haemost.*, 87:1026-1033 (2002). Véase también, Chen, H.S. et al., "Synthesis and antiplatelet activity of ethyl 4-(1-benzyl-1H-indazol-3-yl)benzoate (YD-3) derivatives", *Bioorg. Med. Chem.*, 16:1262-1278 (2008).

Los documentos EP1166785 A1 y EP0667345 desvelan diversos derivados de pirazol que son útiles como inhibidores de la agregación plaquetaria.

Las publicaciones PCT WO 2013/163279, WO 2013/163244 y WO 2013/163241 desvelan diversos antagonistas de PAR4 que son útiles como inhibidores de la agregación plaquetaria.

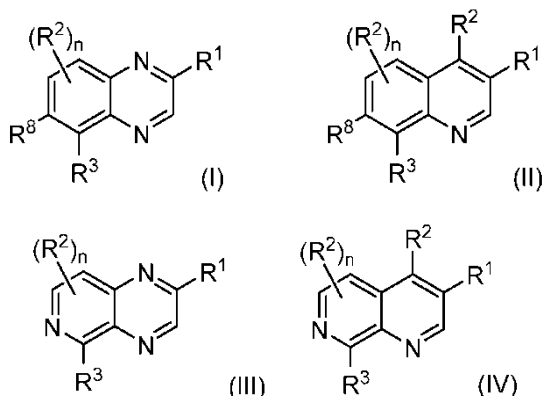
Todavía existe la necesidad de compuestos útiles como inhibidores de la agregación plaquetaria.

Los solicitantes han descubierto compuestos fuertes que tienen actividad como inhibidores de PAR4. Se considera que esos compuestos son útiles como productos farmacéuticos con una fuerza, estabilidad, biodisponibilidad, índice terapéutico y valores de toxicidad deseables que son importantes para su accesibilidad farmacológica.

5 Sumario de la invención

Se ha encontrado que los compuestos de heteroarilo bicíclico sustituidos de acuerdo con la presente invención son antagonistas de PAR4 que inhiben la agregación plaquetaria en los ensayos de agregación plaquetaria inducida por gamma-trombina.

La presente invención proporciona compuestos de fórmulas (I) a (IV)



o una sal, sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómeros de los mismos, en donde los distintos restos son como se definen en el presente documento.

Por consiguiente, la presente invención proporciona compuestos de heteroarilo bicíclico sustituidos que son antagonistas de PAR4 y son útiles como inhibidores selectivos de la agregación plaquetaria, incluyendo estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables, de los mismos.

La presente invención también proporciona procesos e intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables, de los mismos.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento o profilaxis de trastornos tromboembólicos que comprenden administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o profilaxis una cantidad terapéuticamente aceptable de al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en terapia.

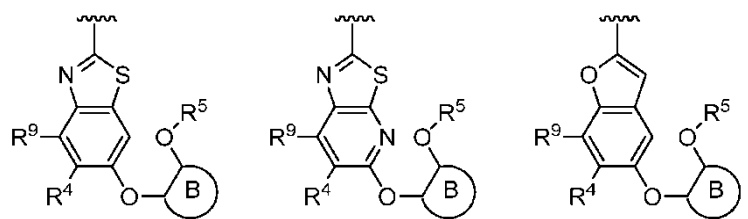
La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un trastorno tromboembólico.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

Descripción detallada

En un primer aspecto, la presente invención proporciona al menos un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV), sal del mismo; en donde

R¹ es metilo, metoxi, etoxi, OCHF₂ o -CH₂OCH₃;
R² es F, Cl, CN, metilo, hidroximetilo, metoxi o difluorometilo;
R³ es



R⁴ es H o F;

El anillo B, junto con los dos átomos de carbono a través de que está unido, es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropirranilo o piperadinilo, estando cada uno de estos sustituido con 0-3 R^d;

R⁵ es C(O)NHR⁶;

R⁶ es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo, estando cada uno de estos sustituido con 0-2 R⁷;

R⁷ es F, Cl, CN, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, C(O)OR^a, C(O)NR^aR^c, -O-alquilo C₁₋₄, -S-alquilo C₁₋₄, -O-hidroxialquilo C₁₋₄, O-fluoroalquilo C₁₋₄, -O-PO₃, -alquil C₁₋₄-O-PC₃ u -O-alquil C₁₋₄-O-PC₃;

R⁸ es H o F;

R⁹ es H, F, Cl, CH₃ o CHF₂;

R^a es H o alquilo C₁₋₄;

R^c es H, alquilo C₁₋₄ o hidroxialquilo C₁₋₄; y

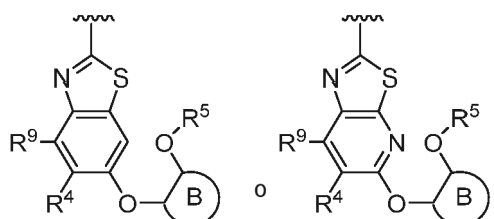
R^d es F, alquilo C₁₋₄, C(O)O-alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃ o fluoroalcoxi C₁₋₃.

En un segundo aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o cualquiera de los aspectos siguientes o una sal del mismo; en donde

R¹ es metoxi o etoxi;

R² es F, Cl, CN o metilo;

R³ es



R⁴ es H o F;

El anillo B, junto con los dos átomos de carbono a través de que está unido, es un ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, estando cada uno de estos sustituido con 0-2 R^d;

R⁵ es C(O)NHR⁶;

R⁶ es piridinilo o pirimidinilo, estando cada uno de estos sustituido con 0-2 R⁷;

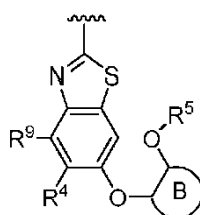
R⁷ es F, Cl, CN, hidroxilo, metilo, CF₃, CHF₂, CH₂OH, CH₂CH₂OH, OCH₂CH₂OH, -OCH₃, -OCF₃-OCHF₂, CH₂CH(CH₃)OH, -O-CH₂CH(CH₃)OH, -O-PO₃⁻², CH₂O-PO₃⁻², CH₂CH₂O-PO₃⁻², -OCH₂CH₂O-PO₃⁻², CH₂CH(CH₃)O-PO₃⁻² o -O-CH₂CH(CH₃)O-PO₃⁻²;

R⁸ es H o F;

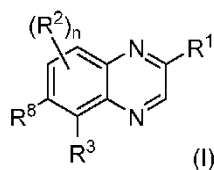
R⁹ es H y

R^d es F o metilo.

En un tercer aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o cualquiera de los aspectos siguientes o una sal del mismo; en donde R³ es

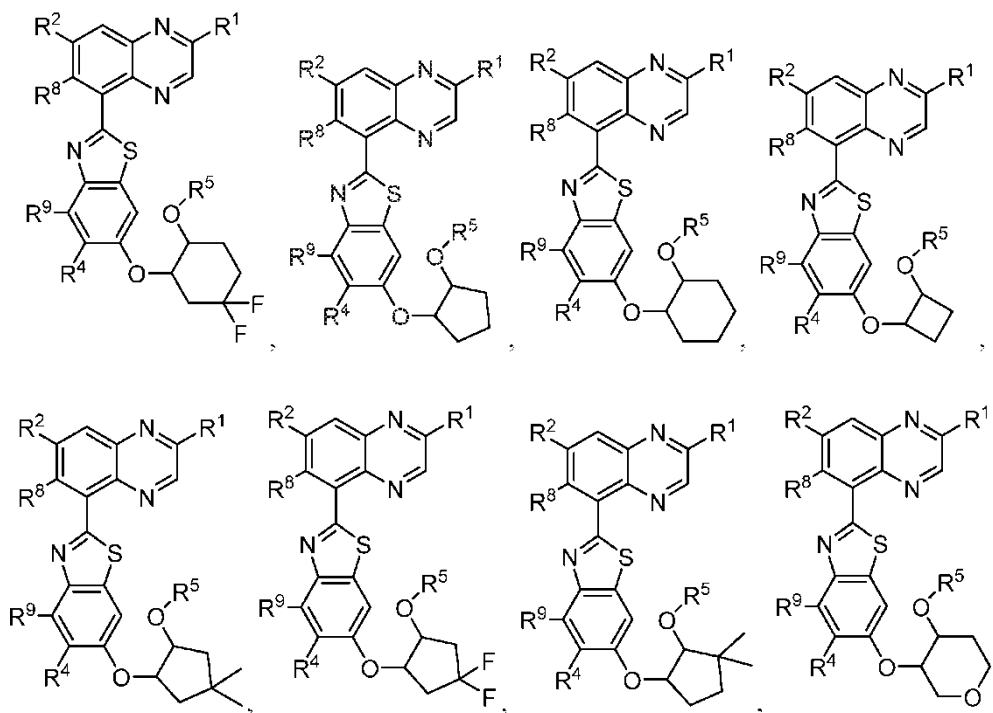


En un cuarto aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de los aspectos siguientes o una sal del mismo; en donde

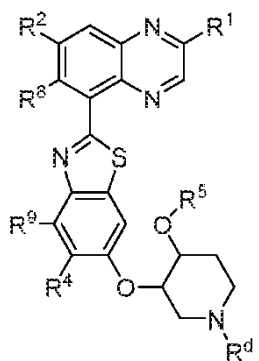


En un quinto aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmulas (I) o cualquiera de los aspectos siguientes o una sal del mismo; en donde el compuesto de fórmula (I) es:

5



o



10

En un sexto aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o cualquiera de los aspectos del procedimiento o cualquiera de los compuestos del sexto aspecto o una sal del mismo; en donde

R¹ es metoxi o etoxi;

15 R² es F, Cl, CN o metilo;

R⁴ es F;

El anillo B, junto con los dos átomos de carbono a través de que está unido, es un ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, estando cada uno de estos sustituido con 0-2 R^d;

R⁵ es C(O)NHR⁶;

20 R⁶ es piridinilo o pirimidinilo, estando cada uno de estos sustituido con 0-2 R⁷;

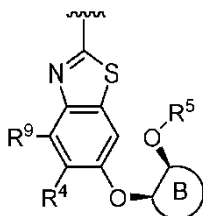
R⁷ es F, Cl, CN, hidroxilo, metilo, CF₃, CHF₂, CH₂OH, CH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OH, -OCH₃, -OCF₃-OCHF₂, -CH₂CH(CH₃)OH o -O-CH₂CH(CH₃)OH;

R⁸ es H;

R⁹ es H;

R^d es H, metilo o C(O)O-alquilo C₁₋₄.

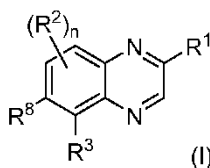
En un séptimo aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o cualquiera de los aspectos del procedimiento o cualquiera de los compuestos del sexto aspecto o una sal del mismo; en donde R³ es



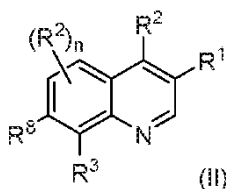
En un octavo aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o cualquiera de los aspectos del procedimiento o cualquiera de los compuestos del sexto aspecto o una sal del mismo; en donde R⁷ es F, Cl, CN, hidroxilo, metilo, CF₃, CHF₂, CH₂OH, CH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OH, -OCH₃, -OCF₃-OCHF₂, -CH₂CH(CH₃)OH u -O-CH₂CH(CH₃)OH.

En un noveno aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de los ejemplos 1-104 o una sal del mismo.

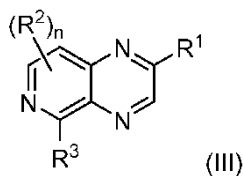
En un décimo aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de los aspectos siguientes o una sal del mismo;



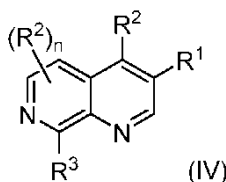
En un decimoprimer aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) o cualquier aspecto de procedimiento o una sal del mismo;



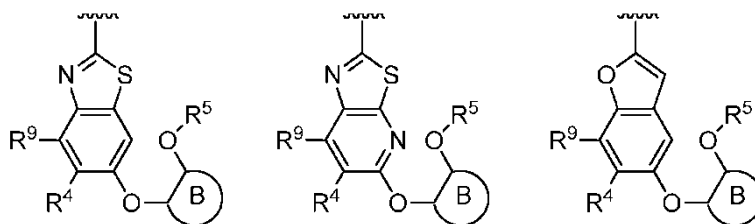
En un decimosegundo aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (III) o cualquiera de los aspectos siguientes o una sal del mismo;



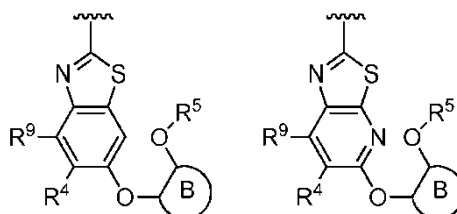
En un decimotercer aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IV) o cualquiera de los aspectos siguientes o una sal del mismo;



En un decimocuarto aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o cualquiera de los aspectos siguientes o una sal del mismo; en donde R^3 es



En un decimoquinto aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o cualquiera de los aspectos siguientes o una sal del mismo; en donde R^3 es



En un decimosexto aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o cualquiera de los aspectos del procedimiento o cualquiera de los compuestos del sexto aspecto o una sal del mismo; en donde

El anillo B, junto con los dos átomos de carbono a los que está unido, es un ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0-2 R^d .

En un decimoséptimo aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o cualquiera de los aspectos del procedimiento o cualquiera de los compuestos del sexto aspecto o una sal del mismo; en donde

R^6 es piridinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0-2 R^7 .

En un decimooctavo aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o cualquiera de los aspectos del procedimiento o cualquiera de los compuestos del sexto aspecto o una sal del mismo; en donde

R^6 es pirimidinilo, el cual está sustituido con 0-2 R^7 .

En un decimonoveno aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o cualquiera de los aspectos del procedimiento o cualquiera de los compuestos del sexto aspecto o una sal del mismo; en donde

R^6 es piridinilo, el cual está sustituido con 0-2 R^7 .

La presente invención puede realizarse de otras formas específicas. Esta invención abarca todas las combinaciones de los aspectos y/o realizaciones de la invención indicadas en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todos los aspectos y/o realizaciones de la presente invención se pueden considerar de manera conjunta con cualquier otro aspecto y/o realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También se entenderá que cada elemento individual de las realizaciones pretende combinarse con cualquier y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

Definiciones

Los expertos habituales en la técnica pueden comprender con más facilidad las características y ventajas de la invención tras la lectura de la descripción detallada a continuación. Se apreciará que ciertas características de la invención que, por razones de claridad, se han descrito anteriormente y se describen a continuación en el contexto de realizaciones separadas, se pueden combinar para formar una única realización. Por el contrario, diversas características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, se pueden combinar también para formar subcombinaciones de las mismas. Las realizaciones identificadas en el presente documento como a modo de ejemplo o preferidas pretenden ser ilustrativas y no limitativas.

A menos que se indique específicamente otra cosa en el presente documento, las referencias hechas en el singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "una" pueden referirse a uno, o a uno o más.

Tal como se usa en el presente documento, el término "compuestos" se refiere a al menos un compuesto. Por

ejemplo, un compuesto de fórmula (I) incluye un compuesto de fórmula (I) y dos o más compuestos de fórmula (I).

A menos que se indique otra cosa, se supone que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

5 Las definiciones expuestas en el presente documento tienen prioridad sobre las definiciones expuestas en cualquier patente, solicitud de patente y/o publicación de solicitud de patente incorporada en el presente documento por referencia.

10 A continuación se enumeran las definiciones de diversos términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos que se usan a lo largo de la memoria descriptiva (a menos que estén limitados de otro modo en casos específicos), ya sea de manera individual o como parte de un grupo más grande.

15 A lo largo de la memoria descriptiva, un experto en la técnica puede elegir los grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar restos y compuestos estables.

De acuerdo con una convención usada en la técnica,



20 se usa en fórmulas estructurales del presente documento para representar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al núcleo o estructura principal.

Los términos "halo" y "halógeno", tal como se usa en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br y I.

25 El término "ciano" se refiere al grupo -CN.

El término "amino" se refiere al grupo -NH₂.

30 El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos hidrocarburo alifáticos saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, que contienen, por ejemplo, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e i-propilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), n-hexilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo y 4-metilpentilo.

35 Cuando aparecen números en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo particular. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₄" representa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con de uno a cuatro átomos de carbono.

40 El término "fluoroalquilo", tal como se usa en el presente documento, pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos, saturados, tanto de cadena lineal como ramificada, sustituidos con uno o más átomos de flúor. Por ejemplo, "fluoroalquilo C₁₋₄" pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃ y C₄ sustituidos con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen, pero sin limitación, -CF₃ y -CH₂CF₃.

45 El término "aminoalquilo", tal como se usa en el presente documento, pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, sustituidos con uno o más grupos amino. Por ejemplo, "aminoalquilo C₁₋₄" pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃ y C₄ sustituidos con uno o más grupos amino. Los ejemplos representativos de grupos aminoalquilo incluyen, pero sin limitación, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂ y -CH₂CH(NH₂)CH₃.

50 El término "hidroxialquilo" incluye grupos alquilo saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Por ejemplo, "hidroxialquilo" incluye -CH₂OH, -CH₂CH₂OH e hidroxialquilo C₁₋₄.

55 El término "hidroxi-deuteroalquilo" incluye grupos alquilo saturados, tanto de cadena lineal como ramificada, sustituidos con uno o más grupos hidroxilo y uno o más átomos de deuterio. Los ejemplos representativos de grupos hidroxi-deuteroalquilo incluyen, pero sin limitación, -CD₂OH y -CH(CD₃)₂OH.

El término "hidroxi-fluoroalquilo" incluye grupos alquilo saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, sustituidos con uno o más grupos hidroxilo y uno o más átomos de flúor. Los ejemplos representativos de grupos hidroxi-fluoroalquilo incluyen, pero sin limitación, -CF₂OH y -CF₂CH₂OH.

60 Tal como se usa en el presente documento, "alquilenos" se refiere a un radical alquilo bivalente que tiene la fórmula general -(CH₂)_n-, en donde n es de 1 a 10. Los ejemplos no limitantes incluyen metileno, dimetileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno y hexametileno. Por ejemplo, "alquilenos C₁₋₆" representa grupos alquilenos de cadena lineal y ramificada con de uno a seis átomos de carbono. Además, por ejemplo, "alquilenos C₀₋₄" representa un enlace

y grupos alquileo de cadena lineal y ramificada con de uno a cuatro átomos de carbono.

Tal como se usa en el presente documento, "deuteroalquileo" se refiere a un grupo alquileo en el que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido con átomos de deuterio. Por ejemplo, "Deuteroalquileo C₁₋₆" representa grupos deuteroalquileo de cadena lineal y ramificada con de uno a seis átomos de carbono.

Tal como se usa en el presente documento, "fluoroalquileo" se refiere a un grupo alquileo sustituido con uno o más átomos de flúor. Por ejemplo, "fluoroalquileo C₁₋₆" representa grupos fluoroalquileo de cadena lineal y ramificada con de uno a seis átomos de carbono.

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Dichos grupos a modo de ejemplo incluyen etenilo o alilo. Por ejemplo, "alqueno C₂₋₆" representa grupos alqueno de cadena lineal o ramificada, con de dos a seis átomos de carbono.

El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Dichos grupos a modo de ejemplo incluyen etinilo. Por ejemplo, "alquino C₂₋₆" representa grupos alquino de cadena lineal o ramificada, con de dos a seis átomos de carbono.

El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo obtenido a partir de una molécula de hidrocarburo monocíclico o policíclico, no aromático, mediante eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un anillo saturado. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Cuando aparecen números en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo cicloalquilo particular. Por ejemplo, "cicloalquilo C₃₋₆" representa grupos cicloalquilo con de tres a seis átomos de carbono.

El término "fluorocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo en que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por uno o más grupos fluoro.

El término "cicloalquilalquileo" se refiere a un grupo cicloalquilo unido a través de un grupo alquileo al resto molecular particular. Por ejemplo, "(Cicloalquil C₃₋₆)-(alquileo C₀₋₂)" representa un grupo cicloalquilo C₃₋₆ unido a través de un enlace o un alquileo C₁₋₂ al resto molecular precursor.

El término "alcoxi", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo, grupo metoxi (-OCH₃). Por ejemplo, "alcoxi C₁₋₃" representa grupos alcoxi con de uno a tres átomos de carbono.

Los términos "fluoroalcoxi" y "-O(fluoroalquilo)" representan un grupo fluoroalquilo tal como se ha definido anteriormente unido a través de un enlace de oxígeno (-O-). Por ejemplo, "fluoroalcoxi C₁₋₄" pretende incluir grupos fluoroalcoxi C₁, C₂, C₃ y C₄.

El término "hidroxialcoxi" representa un grupo hidroxialquilo tal como se ha definido anteriormente unidos a través de un enlace de oxígeno (-O-). Por ejemplo, "hidroxialcoxi C₁₋₄" pretende incluir grupos hidroxialcoxi C₁, C₂, C₃ y C₄.

El término "cicloalcoxi", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo, grupo ciclopropoxi (-O(ciclopropilo)).

El término "alcoxialcoxi", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi unido a través de un grupo alcoxi al resto molecular precursor. Por ejemplo, "(alcoxi C₁₋₃)-(alcoxi C₁₋₆)" representa un grupo alcoxi C₁₋₃ unido a través de un grupo alcoxi C₁₋₆ al resto molecular precursor.

El término "alcoxialquileo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi unido a través de un grupo alquileo al resto molecular precursor. Por ejemplo, "(alcoxi C₁₋₃)-(alquileo C₁₋₃)" representa un grupo alcoxi C₁₋₃ unido a través de un alquileo C₁₋₃ al resto molecular precursor.

El término "fluoroalcoxialquileo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo fluoroalcoxi unido a través de un grupo alquileo. Por ejemplo, "fluoroalcoxi (C₁₋₂)-(alquileo C₁₋₂)" representa un grupo fluoroalcoxi C₁₋₂ unido a través de un alquileo C₁₋₂ al resto molecular precursor.

El término "alcoxi-fluoroalquileo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi unido a través de un grupo fluoroalquileo al resto molecular precursor. Por ejemplo, "(alcoxi C₁₋₃)-(fluoroalquileo C₁₋₃)" representa un grupo alcoxi C₁₋₃ unido a través de un fluoroalquileo C₁₋₃ al resto molecular precursor.

El término "deuteroalcoxi-deuteroalquileo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo

deuteroalcoxi unido a través de un grupo deuteroalquileo al resto molecular precursor. Por ejemplo, "(deuteroalcoxi C₁₋₃)-(deuteroalquileo C₁₋₃)" representa un grupo deuteroalcoxi C₁₋₃ unido a través de un deuteroalquileo C₁₋₃ al resto molecular precursor.

- 5 El término "alquiltio", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular precursor a través de un átomo de azufre, por ejemplo, grupo metiltio (-SCH₃). Por ejemplo, "alquiltio C₁₋₃" representa grupos alquiltio con de uno a tres átomos de carbono.

- 10 El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de átomos derivados de una molécula que contiene uno o varios anillos aromáticos mediante la eliminación de un hidrógeno que está unido al uno o más anillos aromáticos. Los ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, indanilo, indenilo y 1,2,3,4-tetrahidronaft-5-ilo. El anillo arilo puede estar sin sustituir o puede contener uno o más sustituyentes según lo permita la valencia.

- 15 El término "bencilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se sustituye con un grupo fenilo. El anillo fenilo puede estar sin sustituir o puede contener uno o más sustituyentes según lo permita la valencia.

- 20 El término "ariloxi", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo unido a través de un grupo oxígeno.

- El término "fenoxi", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo fenilo unido a través de un grupo oxígeno (-O-fenilo). El anillo fenilo puede estar sin sustituir o puede contener uno o más sustituyentes según lo permita la valencia.

- 25 El término "heteroátomo" se refiere a oxígeno (O), azufre (S) y nitrógeno (N).

- 30 Los términos "heterociclo" o "heterocicilo" se pueden usar indistintamente y se refieren a grupos monocíclicos de 3 a 7 miembros y grupos bicíclicos de 6 a 11 miembros, no aromáticos, en los que al menos uno de los anillos tiene al menos un heteroátomo (O, S o N), teniendo dicho anillo que contiene un heteroátomo preferiblemente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y/o N. Cada anillo de dicho grupo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo es cuatro o menos y con la condición además de que el anillo contiene al menos un átomo de carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los anillos condensados que completan el grupo bicíclico pueden contener solamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. El grupo heterociclo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible. El anillo heterociclo puede estar sin sustituir o puede contener uno o más sustituyentes según lo permita la valencia.

- 40 Los grupos heterocicilo monocíclicos a modo de ejemplo incluyen oxetanilo, azetidino, pirrolidinilo, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil-sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo. Los grupos heterociclo bicíclicos a modo de ejemplo incluyen quinuclidinilo.

- 50 El término "heteroarilo" se refiere grupos monocíclicos de 5 o 6 miembros y grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros, aromáticos, sustituidos o sin sustituir, que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, teniendo dicho anillo que contiene heteroátomos preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y/o N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o menos y que cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan el grupo bicíclico pueden contener solamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático, pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo se puede unir a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible de cualquier anillo. El sistema de anillo heteroarilo puede estar sin sustituir o puede contener uno o más sustituyentes.

- 60 Los grupos heteroarilo monocíclicos a modo de ejemplo incluyen pirroliilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tiofenilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo.

- 65 Los grupos heteroarilo bicíclicos a modo de ejemplo incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopiranilo, indolizínilo,

benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirano, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo y tetrahydroquinolinilo.

El término "heteroariloxi", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heteroarilo unido a través de un grupo oxígeno al resto molecular precursor.

El término "arilalquilenilo" se refiere a un grupo arilo unido a través de un grupo alquilenilo al resto molecular precursor. Por ejemplo, "aril(alquilenilo C₁₋₂)" se refiere a un grupo arilo unido a través de un alquilenilo C₁₋₂ al resto molecular precursor.

El término "heteroarilalquilenilo" se refiere a un grupo heteroarilo unido a través de un grupo alquilenilo al resto molecular precursor. Por ejemplo, "heteroaril(alquilenilo C₁₋₂)" se refiere a un grupo heteroarilo unido a través de un alquilenilo C₁₋₂ al resto molecular precursor.

El término "ariloxialquilenilo" se refiere a un grupo ariloxi unido a través de un grupo alquilenilo al resto molecular precursor. Por ejemplo, "ariloxi-(alquilenilo C₁₋₂)" se refiere a un grupo ariloxi unido a través de un alquilenilo C₁₋₂ al resto molecular precursor.

El término "heteroariloxialquilenilo" se refiere a un grupo heteroariloxi unido a través de un grupo alquilenilo al resto molecular precursor. Por ejemplo, "heteroariloxi-(alquilenilo C₁₋₂)" se refiere a un grupo heteroariloxi unido a través de un alquilenilo C₁₋₂ al resto molecular precursor.

Los compuestos de la presente invención se pueden proporcionar en forma de sólidos amorfos o sólidos cristalinos. Se puede emplear liofilización para proporcionar los compuestos en forma de sólidos amorfos.

Debe entenderse además que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de la invención también están dentro del alcance de la presente invención. El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de fórmula (I) a (IV) con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos, solvatos de acetonitrilo y solvatos de acetato de etilo. En la técnica se conocen métodos de solvatación.

Además, los compuestos de fórmulas (I) a (IV), después de su preparación, se pueden aislar y purificar para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o mayor al 99 % de un compuesto de fórmulas (I) a (IV) ("sustancialmente puro"), que se usa o se formula después tal como se describe en el presente documento. Dichos compuestos "sustancialmente puros" de fórmulas (I) a (IV) se contemplan también en el presente documento como parte de la presente invención.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

Los compuestos de fórmulas (I) a (IV) pueden ser una sal ácida o básica de los mismos. Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto precursor se modifica preparando sales ácidas o básicas de los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico y similares. Se pueden utilizar otras formas de sal aceptables no farmacéuticamente en la preparación y/o purificación de los compuestos.

Las sales y sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. En general, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Allen, L. V., Jr., ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22ª edición, Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido (2012), cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden incluir un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende incluir compuestos estables.

Los compuestos de la presente invención pretenden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio (D) y tritio (T). Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos de la invención marcados isotópicamente habitualmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los que se describen en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Por ejemplo, metilo ($-\text{CH}_3$) incluye también grupos metilo deuterados tales como $-\text{CD}_3$.

BIOLOGÍA

La expresión "antagonista de PAR4" significa un inhibidor de la agregación plaquetaria que se une a PAR4 e inhibe la escisión y/o señalización de PAR4. Normalmente, la actividad de PAR4 se reduce de manera dependiente de la dosis en al menos un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 %, en comparación con dicha actividad en una célula de control. La célula de control es una célula que no se ha tratado con el compuesto. La actividad de PAR4 se determina mediante cualquier método estándar en la técnica, incluidos los descritos en el presente documento (por ejemplo, movilización de calcio en células que expresan PAR4, ensayos de agregación plaquetaria, activación plaquetaria, que miden, por ejemplo, la movilización del calcio, la liberación de P-selectina o CD40L, o modelos de trombosis y hemostasia). En determinadas realizaciones, la activación plaquetaria se mide por cambios en el citoplasma plaquetario, por cambios de la membrana plaquetaria, por cambios en los niveles de analitos liberados por las plaquetas, por los cambios en la morfología de la plaqueta, por la capacidad de las plaquetas para formar trombos o agregados plaquetarios en sangre entera que fluye o se agita, por la capacidad de las plaquetas de adherirse a una superficie estática que se derivatiza con ligandos relevantes (p. ej., factor de von Willebrand, colágeno, fibrinógeno, otras proteínas de la matriz extracelular, fragmentos sintéticos de cualquiera de las proteínas, o cualquier combinación de los mismos), por cambios en la forma de las plaquetas, o cualquier combinación de los mismos. En una realización, la activación plaquetaria se mide por cambios en los niveles de uno o más analitos liberados por las plaquetas. Por ejemplo, el uno o más analitos liberados por las plaquetas pueden ser P-selectina (CD62p), CD63, ATP, o cualquier combinación de los mismos. En una realización particular, la activación plaquetaria se mide por el nivel de unión del fibrinógeno o los anticuerpos GPIIb/IIIa a las plaquetas. En otras realizaciones, la activación plaquetaria se mide por el grado de fosforilación de la fosfoproteína estimulada por vasodilatadores (VASP, siglas del inglés *vasodilator-stimulated phosphoprotein*) tras la activación plaquetaria. En otras realizaciones más, la activación plaquetaria se mide por el nivel de agregados de leucocitos plaquetarios. En determinadas realizaciones, la activación plaquetaria se mide mediante perfiles proteómicos. La expresión "antagonista de PAR4" también incluye un compuesto que inhibe tanto PAR1 como PAR4.

Preferentemente, en el ensayo con FLIPR (siglas del inglés *Fluorometric Imaging Plate Reader*, lector de placas de imágenes fluorométricas) (descrito más adelante) de PAR4, los compuestos de la invención tienen valores de CI_{50} de aproximadamente 10 μM , preferentemente de 1 μM o menor, más preferentemente de 100 nM o menor, e incluso más preferentemente de 10 nM o menor. Los datos del ensayo con FLIPR de PAR4 para los compuestos de la presente invención se presentan en la Tabla.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que incluye un transportador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I a (IV), preferentemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, más preferentemente, los Ejemplos 1 a 104, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos, en solitario o en combinación con otros agentes terapéuticos.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en donde el uno o más agentes terapéuticos adicionales son un agente antiplaquetario o una combinación de los mismos. Preferentemente, el uno o más agentes antiplaquetarios son antagonistas de P2Y₁₂ y/o aspirina. Preferentemente, los antagonistas de P2Y₁₂ son clopidogrel, ticagrelor o prasugrel. En otra realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en donde el uno o más agentes terapéuticos adicionales son un agente anticoagulante o una combinación de los mismos. Preferentemente, el uno o más agentes anticoagulantes son un inhibidor de FXa, un inhibidor de trombina o un inhibidor de FXIa. Preferentemente, los inhibidores de FXa son apixabán, rivaroxabán o edoxabán. Preferentemente, el inhibidor de trombina es dabigatrán.

Es deseable encontrar compuestos con características ventajosas y mejoradas en comparación con agentes antiplaquetarios conocidos, en una o más de las siguientes categorías que se proporcionan como ejemplos y que no pretenden ser limitantes: (a) propiedades farmacocinéticas, incluyendo biodisponibilidad oral, semivida y eliminación;

(b) propiedades farmacéuticas; (c) necesidades de dosificación; (d) factores que reducen las características de concentración sanguínea de pico a valle; (e) factores que aumentan la concentración de fármaco activo en el receptor; (f) factores que reducen la posibilidad de interacciones clínicas entre fármacos; (g) factores que disminuyen la posibilidad de que se presenten efectos secundarios adversos, incluyendo selectividad frente a otras dianas biológicas; y (h) índice terapéutico mejorado con menos propensión a la hemorragia; y (h) factores que mejoran los costes o la viabilidad de fabricación.

Como se usa en el presente documento, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a cualquier organismo humano o no humano que posiblemente podría beneficiarse del tratamiento con un antagonista de PAR4. Como ejemplos de sujetos se incluyen seres humanos de cualquier edad con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular o pacientes que ya han sufrido un episodio de enfermedad cardiovascular. Los factores de riesgo habituales incluyen, aunque sin limitación, la edad, ser del sexo masculino, la hipertensión, el tabaquismo o antecedentes de tabaquismo, altos niveles de triglicéridos, altos niveles de colesterol total o colesterol LDL.

En algunas realizaciones, el sujeto es una especie que tiene un repertorio doble de receptores plaquetarios PAR1/PAR4. Como se usa en el presente documento, la expresión "repertorio doble de receptores plaquetarios PAR1/PAR4" significa que un sujeto expresa PAR1 y PAR4 en las plaquetas o sus precursores. Como ejemplos de sujetos que tienen un repertorio doble de receptores plaquetarios PAR1/PAR4 se incluyen seres humanos, primates no humanos y cobayas.

En otras realizaciones, el sujeto es una especie que tiene un repertorio doble de receptores plaquetarios PAR3/PAR4. Como se usa en el presente documento, la expresión "repertorio doble de receptores plaquetarios PAR3/PAR4" significa que un sujeto expresa PAR3 y PAR4 en las plaquetas o sus precursores. Como ejemplos de sujetos que tienen un repertorio doble de receptores plaquetarios PAR3/PAR4 se incluyen roedores y conejos.

Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" incluyen el tratamiento de una patología en un mamífero, en particular en un ser humano, e incluyen: (a) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión de la patología.

Como se usa en el presente documento, "profilaxis" o "prevención" incluyen el tratamiento preventivo de una patología subclínica en un mamífero, particularmente en un ser humano, dirigida a reducir la probabilidad de la aparición de una patología clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva basándose en factores que se sabe que aumentan el riesgo de padecer una patología clínica en comparación con la población general. Las terapias "profilácticas" pueden dividirse en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no ha presentado una patología clínica, mientras que la prevención secundaria se define como la prevención de una segunda aparición de la misma patología clínica, o una similar.

Como se usa en el presente documento, "reducción del riesgo" incluye terapias que reducen la frecuencia de desarrollar una patología clínica. Como tal, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción del riesgo.

Se pretende que "cantidad terapéuticamente eficaz" incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención que sea eficaz cuando se administra sola o en combinación para inhibir y/o antagonizar PAR4 y/o para prevenir o tratar los trastornos enumerados en el presente documento. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto preventivo o terapéutico, ya se administren en combinación, en serie o de manera simultánea.

El término "trombosis", como se usa en el presente documento, se refiere a la formación o a la presencia de un trombo (o trombos) dentro de un vaso sanguíneo que puede causar isquemia o infarto de los tejidos que reciben el aporte de ese vaso. El término "embolia", como se usa en el presente documento, se refiere al bloqueo repentino de una arteria por un coágulo o un material exógeno que la corriente sanguínea ha transportado hasta su sitio de anclaje. El término "tromboembolia", como se usa en el presente documento, se refiere a la obstrucción de un vaso sanguíneo con material trombótico transportado por el torrente sanguíneo desde el sitio de origen hasta taponar otro vaso. La expresión "trastornos tromboembólicos" abarca trastornos tanto "trombóticos" como "embólicos" (definidos anteriormente).

La expresión "trastornos tromboembólicos", como se usa en el presente documento, incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos o trastornos tromboembólicos cerebrovasculares y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica. La expresión "trastornos tromboembólicos", como se usa en el presente documento, también incluye trastornos específicos seleccionados entre, aunque no de forma limitativa, angina inestable u otros síndromes coronarios agudos, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio o recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis

venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis como resultado de implantes médicos, dispositivos o procedimientos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. Los implantes o dispositivos médicos incluyen, pero sin limitación: válvulas prostéticas, válvulas artificiales, catéteres permanentes, endoprótesis vasculares, oxigenadores sanguíneos, derivaciones, puertos de acceso vascular, dispositivos de asistencia ventricular y corazones o cámaras cardíacas artificiales e injertos de vasos. Los procedimientos incluyen, pero sin limitación: derivación cardiopulmonar, intervención coronaria percutánea y hemodiálisis. En otra realización, la expresión "trastornos tromboembólicos" incluye síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis como resultado de implantes médicos, dispositivos o procedimientos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa, fibrilación auricular y trombosis a consecuencia de implantes y dispositivos médicos.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis como resultado de implantes médicos, dispositivos o procedimientos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona un método para la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa y trombosis a consecuencia de implantes y dispositivos médicos.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para la profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio recurrente, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis como resultado de implantes médicos, dispositivos o procedimientos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona un método para la profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, ictus, fibrilación auricular y trombosis venosa.

El término "ictus", como se usa en el presente documento, se refiere a ictus embólico o ictus aterotrombótico que surge de trombosis oclusiva en la arteria carótida común, carótida interna o arterias intracerebrales.

Obsérvese que la trombosis incluye la oclusión de vasos (por ejemplo, después de una derivación) y la reoclusión (por ejemplo, durante o después de una angioplastia coronaria percutánea transluminal). Los trastornos tromboembólicos pueden surgir a causa de afecciones que incluyen, pero sin limitación, aterosclerosis, cirugía o complicaciones quirúrgicas, inmovilización prolongada, fibrilación arterial, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, efectos de medicaciones u hormonas y complicaciones durante el embarazo.

Los trastornos tromboembólicos se asocian con frecuencia a pacientes con aterosclerosis. Los factores de riesgo de la aterosclerosis incluyen, pero sin limitación, pertenecer al género masculino, la edad, la hipertensión, los trastornos lipídicos y la diabetes mellitus. Los factores de riesgo de la aterosclerosis son al mismo tiempo factores de riesgo de complicaciones de la aterosclerosis, es decir, trastornos tromboembólicos.

De manera similar, la fibrilación auricular se asocia con frecuencia a trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo de la fibrilación auricular y los trastornos tromboembólicos posteriores incluyen, enfermedad cardiovascular, cardiopatía reumática, enfermedad no reumática de la válvula mitral, enfermedad cardiovascular hipertensiva, enfermedad pulmonar crónica y varias diversas anomalías cardíacas así como tirotoxicosis.

La diabetes mellitus se asocia frecuentemente a la aterosclerosis y a los trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo de la diabetes mellitus más común, la de tipo 2, incluyen, pero sin limitación, antecedentes familiares, obesidad, inactividad física, raza/etnia, prueba de tolerancia a glucosa o glucosa en ayunas previamente alterada, antecedentes de diabetes mellitus gestacional o alumbramiento de un "bebé grande", la hipertensión, nivel bajo de colesterol de las HDL (lipoproteínas de alta densidad) y síndrome del ovario poliquístico.

La trombosis se ha asociado a una serie de tipos de tumores, por ejemplo, cáncer de páncreas, cáncer de mama, tumores cerebrales, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, neoplasias malignas gastrointestinales y linfoma de Hodgkin o no Hodgkin. Estudios recientes sugieren que la frecuencia del cáncer en pacientes con trombosis refleja la frecuencia de un tipo de cáncer concreto en la población general. (Levitan, N. et al., *Medicine* (Baltimore), 78(5):285-291 (1999); Levine M. et al., *N. Engl. J. Med.*, 334(11):677-681 (1996); Blom, J.W. et al., *JAMA*, 293(6):715-722 (2005).) Por tanto, los cánceres más comunes asociados a la trombosis en los hombres son de próstata, colorrectal, cáncer de cerebro y pulmón, y en mujeres son de mama, ovario y cáncer de pulmón. La tasa de tromboembolia venosa (VTE, *venous thromboembolism*) observada en los pacientes con cáncer es significativa. Las diversas tasas de VTE entre diferentes tipos de tumor están muy probablemente relacionadas con la selección de la población de pacientes. Los pacientes de cáncer en riesgo de trombosis pueden tener cualquier o todos los factores de riesgo indicados a continuación: (i) el estadio del cáncer (es decir, presencia de metástasis), (ii) la presencia de catéteres venosos centrales, (iii) terapias quirúrgicas y anticancerosas incluyendo quimioterapia y (iv) hormonas y fármacos antiangiogénicos. Por tanto, en la práctica clínica es frecuente administrar heparina o heparina de bajo peso molecular a los pacientes que tienen tumores avanzados para prevenir los trastornos tromboembólicos. Para estas indicaciones, la FDA ha aprobado diversas preparaciones de heparina de bajo peso molecular.

La expresión "composición farmacéutica", como se usa en el presente documento, significa cualquier composición, que contenga al menos un agente terapéutico o biológicamente activo y que sea adecuado para su administración al paciente. Cualquiera de estas formulaciones puede prepararse por métodos conocidos y aceptados de la técnica. Véase, por ejemplo, Gennaro, A.R., ed., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición, Mack Publishing Co., Easton, Pa. (2000).

La invención incluye administrar a un sujeto, una composición farmacéutica que incluye un compuesto que se une a PAR4 e inhibe la escisión y/o señalización de PAR4 (denominado en el presente documento "antagonista de PAR4" o "compuesto terapéutico").

La composición farmacéutica se administra usando métodos conocidos en la técnica. Preferentemente, el compuesto se administra por vía oral, rectal, nasal, inhalación, tópica o parenteral, por ejemplo, por vía subcutánea, intraperitoneal, intramuscular e intravenosa. El compuesto está formulado opcionalmente como un componente de un cóctel de fármacos terapéuticos para tratar un trastorno tromboembólico. En una realización, la composición farmacéutica se administra por vía oral.

Los compuestos terapéuticos descritos en el presente documento se formulan en composiciones farmacéuticas que utilizan métodos convencionales. Por ejemplo, un antagonista de PAR4 se formula en una cápsula o en un comprimido para su administración oral. Las cápsulas pueden contener cualquier material farmacéuticamente aceptable estándar, tal como gelatina o celulosa. Los comprimidos pueden formularse de acuerdo con procedimientos convencionales, comprimiendo mezclas de un compuesto terapéutico con un transportador sólido y un lubricante. Como ejemplos de transportadores sólidos se incluyen almidón y bentonita de azúcar. El compuesto se administra en forma de un comprimido de cubierta dura o una cápsula que contiene un aglutinante, por ejemplo, lactosa o manitol, un relleno convencional y un agente para comprimidos. Otras formulaciones incluyen una pomada, un supositorio, una pasta, una pulverización, un parche, una crema, un gel, una esponja reabsorbible o una espuma. Dichas formulaciones se producen usando métodos bien conocidos en la técnica. Las composiciones de la invención también son útiles para administración parenteral, tal como intravenosa, subcutánea, intramuscular e intraperitoneal. Los ejemplos de formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas del agente activo en una solución salina isotónica, una solución de glucosa al 5 % u otro excipiente estándar farmacéuticamente aceptable. Para el suministro de los compuestos terapéuticos, también se utilizan agentes solubilizantes estándar, tales como PVP o ciclodextrinas, como excipientes farmacéuticos.

La dosis preferida del antagonista de PAR4 es una dosis biológicamente activa. Una dosis biológicamente activa es una dosis que inhibirá la escisión y/o señalización de PAR4 y tendrá un efecto antitrombótico. De manera deseable, el antagonista de PAR4 tiene la capacidad de reducir la actividad de PAR4 en al menos un 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, o más del 100 %, por debajo de los niveles de control no tratados. Los niveles de PAR4 en las plaquetas se miden por cualquier método conocido en la técnica, que incluyen, por ejemplo, ensayo de unión a receptor, ensayos de agregación plaquetaria, activación plaquetaria (p. ej., expresión de p-selectina por FACS), transferencia de Western o análisis ELISA utilizando anticuerpos sensibles a la escisión de PAR4. Como alternativa, la actividad biológica de PAR4 se mide evaluando la señalización celular suscitada por PAR4 (p. ej., movilización de calcio u otros ensayos de segundo mensajero).

En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto PAR4 es, preferentemente, menor que aproximadamente 100 mg/kg, 50 mg/kg, 10 mg/kg, 5 mg/kg, 1 mg/kg, o menor que 1 mg/kg. En una realización más preferida, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto PAR4 es menor que 5 mg/kg. En la realización más preferida, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto PAR4 es menor que 1 mg/kg. Las dosis eficaces varían, tal como reconocen los expertos en la materia, dependiendo de la vía de administración y del uso de excipientes.

La actividad de los antagonistas de PAR4 de la presente invención puede medirse en varios ensayos *in vitro*. Más adelante se muestran ejemplos de ensayos.

El ensayo con lector de placas de imágenes fluorométricas (FLIPR), es un ejemplo de ensayo *in vitro* para medir la actividad de los antagonistas de PAR4 de la presente invención. En este ensayo, un agonista de PAR4 induce la movilización de calcio intracelular en las células que expresan PAR4 y se controla la movilización de calcio.

AYPGKF es un conocido agonista de PAR4. Un agonista alternativo de PAR4 es H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂. Como se muestra en el Ejemplo B del documento WO2013/163279, H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ se validó como un agonista de PAR4 en el ensayo con FLIPR. Se realizó una comparación simultánea de los valores de CE_{50} de ~ 180 compuestos utilizando AYPGKF frente a H-Ala-Phe (4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂. Los resultados demostraron una fuerte correlación entre los dos ensayos. Además, H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ ha mejorado la actividad agonista en comparación con AYPGKF con una CE_{50} que es 10 veces menor que la CE_{50} para AYPGKF en el ensayo con FLIPR. H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ puede sintetizarse utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la materia.

El ensayo con FLIPR también puede utilizarse como una contraexploración para examinar la actividad agonista o la actividad antagonista de PAR1 en una línea celular que expresa PAR1 y PAR4. La actividad antagonista de PAR1 puede examinarse a través de la capacidad del compuesto para inhibir la movilización de calcio inducida por el péptido SFLLRN agonista de PAR1 u otros péptidos agonistas de PAR1.

Los compuestos de la presente invención pueden examinarse *in vitro* con respecto a su capacidad para inhibir la agregación plaquetaria inducida por gamma trombina como se muestra más adelante. La gamma trombina, un producto proteolítico de la alfa trombina que ya no interacciona con PAR1, escinde y activa selectivamente PAR4 (Soslau, G. et al., "Unique pathway of thrombin-induced platelet aggregation mediated by glycoprotein Ib", J. Biol. Chem., 276:21173-21183 (2001)). La agregación plaquetaria puede monitorizarse en un formato de ensayo de agregación de microplacas de 96 pocillos o utilizando un agregómetro de plaquetas estándar. El ensayo de agregación también puede emplearse para examinar la actividad del compuesto para inhibir la agregación plaquetaria inducida por péptidos agonistas de PAR4, péptido agonista de PAR1, ADP o análogo de tromboxano U46619.

Los compuestos de la presente invención pueden examinarse *in vitro* con respecto a su capacidad para inhibir la agregación plaquetaria inducida por alfa trombina como se muestra más adelante. La alfa trombina activa tanto al PAR1 como al PAR4. La capacidad de un antagonista selectivo de PAR4 de la presente invención para inhibir la agregación plaquetaria puede medirse utilizando un agregómetro óptico estándar.

Los compuestos de la presente invención pueden examinarse *in vitro* con respecto a su capacidad para inhibir la agregación plaquetaria inducida por la gamma-trombina como se muestra a continuación. En este ensayo, las condiciones imitan los episodios fisiológicos durante la formación de trombos. En este ensayo, la agregación plaquetaria en plasma humano rico en plaquetas (PRP) comienza con la adición de factor tisular y CaCl₂. El factor tisular, el iniciador de la cascada de coagulación extrínseca, está muy elevado en la placa aterosclerótica humana. La exposición de la sangre al factor tisular en el lugar aterosclerótico desencadena una contundente generación de trombina e induce la formación de trombos obstructivos.

La actividad de los antagonistas de PAR4 de la presente invención, también puede medirse en varios ensayos *in vivo*. Como ejemplos de mamíferos que pueden proporcionar modelos de trombosis y hemostasia para examinar la efectividad de los antagonistas de PAR4 de la presente invención como agentes antitrombóticos se incluyen, aunque sin limitación, cobayas y primates. Los modelos de eficacia relevantes incluyen, aunque sin limitación, trombosis de la arteria carótida inducida con electricidad, trombosis de la arteria carótida inducida con FeCl₃ y trombosis por derivación arteriovenosa. Modelos de tiempo de hemorragia renal, El tiempo de hemorragia renal y otras mediciones del tiempo de hemorragia, pueden utilizarse para evaluar el riesgo de hemorragia de los agentes antitrombóticos descritos en la presente invención.

ENSAYOS

Materiales

1) Péptidos agonistas de PAR1 y PAR4

SFLLRR es un conocido péptido agonista selectivo de PAR1 de alta afinidad. (Referencia: Seiler, S.M., "Thrombin receptor antagonists", Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 22(3):223-232 (1996)). Se sintetizaron los péptidos agonistas de PAR4, AYPGKF y H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂. H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ mostró actividad agonista de PAR4 mejorada sobre AYPGKF en el ensayo con FLIPR (valor de CE_{50} de 8 μ M para H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ y de 60 μ M para AYPGKF) y en el ensayo de agregación de plaquetas lavadas (valor de CE_{50} de 0,9 μ M para H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-

Lys-Asn-Gly-NH₂ y de 12 µM para AYPGKF).

2) Células que expresan PAR4

- 5 Se generaron células HEK293 que expresaban PAR4 de manera estable mediante un método de transfección estándar del vector de expresión de ADNc de PAR4 humano (F2R23) y se seleccionaron en función de la expresión de la proteína PAR4 o de la expresión de ARNm. Esas células demostraron respuestas funcionales a la elevación de calcio intracelular inducida por péptido agonista de PAR4 usando FLIPR® (lector de placas de imágenes fluorométricas; Molecular Devices Corp.). Estas células también expresan PAR1 endógeno y pueden suscitar una
- 10 señal de calcio después de la estimulación con el péptido agonista de PAR1. Por lo tanto, también se utilizaron las mismas células para determinar la selectividad contra PAR1 y la actividad agonista para ambos receptores. Se propagaron células del clon HEK293 PAR4 1.2A (BMS Arctic ID 383940) y se utilizaron para estudios de movilización de calcio.

15 3) Preparación de plasma rico en plaquetas (PRP)

- Se recogió sangre humana en citrato de sodio al 3,8 % a una proporción de 1 ml por 9 ml de sangre y durante 15 minutos se centrifugó en una centrifuga Sorvall® RT6000B a 900 revoluciones por minuto (rpm) a temperatura ambiente (TA). Se recogió PRP y se utilizó para el ensayo de agregación. A la muestra se la añadió refluidan (Berlex
- 20 Labs, Wayne, NJ), una hirudina recombinante, a una concentración final de 1 unidad/ml para impedir selectivamente la activación de PAR1 inducida por la contaminación de alfa trombina residual. La muestra de sangre restante se centrifugó a 2 500 rpm a temperatura ambiente durante 5 minutos para recoger plasma pobre en plaquetas (PPP).

4) Preparación de plaquetas lavadas (PL)

- 25 Se recogió sangre humana en ACD (citrato trisódico 85 mM, ácido cítrico 78 mM, D-glucosa 110 mM, pH 4,4) a una proporción de 1,4 ml por 10 ml de sangre. El PRP se aisló por centrifugación a 170 g durante 14 minutos y después las plaquetas se sedimentaron por centrifugación a 1 300 g durante 6 minutos. Las plaquetas se lavaron una vez con 10 ml de ACD que contenía 1 mg/ml de seroalbúmina bovina. Las plaquetas se resuspendieron a ~ 2,5X10⁹/ml en
- 30 tampón de Tyrode (NaCl 137 mM, KCl 2 mM, MgCl₂ 1,0 mM, CaCl₂ 1 mM, glucosa 5 mM, HEPES 20 mM pH 7,4).

Ensayo con FLIPR en células HEK293 que expresan PAR4

- El ensayo de movilización de calcio basado en FLIPR en células HEK293, se utilizó para medir el antagonismo de
- 35 PAR4, el agonismo y la selectividad contra PAR1. La actividad de los antagonistas de PAR4 de la presente invención, se examinó en células que expresaban PAR4 monitorizando la movilización de calcio intracelular inducida por H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂. También se realizaron contraexploraciones para determinar la actividad agonista y la actividad antagonista de PAR1. En resumen, células HEK293, que expresaban PAR1/PAR4, se cultivaron en DMEM (Life Technology, Grand Island, NY) que contenía FBS al 10 %
- 40 termoinactivado, penicilina-estreptomicina al 1 %, blastidina 10 µg/ml y zeocina 100 µg/ml, a 37° C con CO₂ al 5 %. Antes del experimento, las células se sembraron en placas durante la noche, en una placa de fondo transparente de color negro Purecoat Amine de 384 pocillos (Becton Dickinson Biosciences, San José, CA) a 10 000 células/pocillo en 30 µl de medio de crecimiento y se incubaron en una cámara humidificada a 37° C con CO₂ al 5 % durante la noche. Antes de la adición del compuesto, el medio celular se reemplazó por 40 µl de 1X solución salina equilibrada
- 45 de Hank (HBSS, *Hank's Balanced Saline Solution*) que contenía calcio y magnesio (con HEPES 20 mM) e indicador de calcio fluorescente diluido a 1:1000 (Codex Biosolutions, Gaithersburg, MD). Después de un período de incubación de 30 minutos a 37° C y de un período de incubación adicional y equilibrio de 30 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 20 µl de compuesto de ensayo (diluido en tampón HBSS 1X) a diversas concentraciones a una concentración final de dimetil sulfoxido (DMSO) al 0,17 %. Para determinar las actividades agonistas, los
- 50 cambios en la intensidad de fluorescencia se midieron utilizando un Sistema de Exploración de Fármacos Funcional (FDSS, por sus siglas en inglés *Functional Drug Screening System*) Hamamatsu, Japón). Las células se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente seguido de la adición de 20 µl de péptido agonista para la medición de la actividad antagonista. El péptido agonista de PAR4 (H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂) y el péptido agonista de PAR1 (SFFLRR) se examinaron de la manera habitual para garantizar una respuesta adecuada
- 55 al valor de CE₅₀ en el ensayo (~ 5 µM para el péptido agonista de PAR1 y ~ 2 µM para el péptido agonista de PAR1). La fuerza del compuesto se obtuvo a partir de curvas respuesta a la concentración de 11 puntos.

Ensayos de agregación plaquetaria inducida por gamma trombina

- 60 La capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la agregación plaquetaria inducida por gamma trombina se examinó en un formato de ensayo de agregación en microplacas de 96 pocillos. En resumen, 90 µl de PRP o de plaquetas lavadas, se preincubaron durante 5 minutos a 37° C con compuesto de ensayo multiplicado por 3 diluido en serie, que se preparó en dimetilsulfoxido (DMSO) como una solución madre multiplicada por 100. La agregación comenzó con la adición de 10 µl de gamma trombina (Haematologic Technologies, Inc. Essex Junction,
- 65 VT) a una concentración final de 50-100 nM, que se tituló diariamente hasta obtener un 80 % de agregación plaquetaria. Después, la placa se colocó en un lector de placas SpectraMax® Plus (Molecular Devices) a 37° C. La

agregación plaquetaria se monitorizó a una longitud de onda de 405 nm utilizando un modo de análisis cinético. Antes del primer punto temporal de recopilación de datos, la placa se agitó durante 10 segundos para permitir una mezcla completa. Los datos se recopilaron posteriormente cada 10 segundos durante un total de hasta 7 minutos. Los datos se recopilaron utilizando el programa informático SoftMax® 5.4.1 y se exportaron a Microsoft Excel para su análisis. Para el análisis, se utilizaron los valores de densidad óptica (DO) en el punto temporal que obtuvo un 75 % de activación plaquetaria por agonista solo. El valor de DO de una muestra de PRP sin ningún tratamiento actuó como DOMáxima, y el valor de DO de una muestra de PPP que no contenía plaquetas actuó como DOMínima. La inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) se calculó basándose en la fórmula: % de IAP = $(100 - 100 * [DO_{\text{compuesto}} - DO_{\text{mínima}}] / [DO_{\text{máxima}} - DO_{\text{mínima}}])$. El valor de CI_{50} del compuesto de ensayo, se calculó ajustando los valores de % de IAP con la ecuación de respuesta a la concentración de un sitio: $Y = A + (B - 4) / (1 + (C/X)^D)$, utilizando XLfit para Excel® Versión 2 Build 30 de 32 bits (ID Business Solutions Limited).

También se emplearon ensayos de agregación para examinar la selectividad del compuesto contra otros receptores de plaquetas utilizando el péptido SFFLRR para PAR1, colágeno (Chrono-Log, Havertown, PA) para receptores de colágeno, ADP para P2Y1 y P2Y12 y U46619 (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI) para receptores de tromboxano.

Ensayos de agregación plaquetaria inducida por alfa trombina

La capacidad de los antagonistas de PAR4 para inhibir la agregación plaquetaria inducida por alfa trombina puede examinarse utilizando plaquetas humanas lavadas. Los antagonistas se preincubaron con plaquetas lavadas durante 20 min. La agregación comenzó con la adición de alfa trombina 1,5 nM (Haematologic Technologies, Essex Junction, VT) a 300 µl de plaquetas lavadas a una velocidad de agitación de 1 000 rpm. La agregación plaquetaria se monitorizó utilizando un agregómetro óptico (Chrono-Log, Havertown, PA) y a los 6 minutos se midió el área bajo la curva (ABC). Los valores de CI_{50} se calcularon utilizando un control de vehículo como 0 % de inhibición.

Ensayo de agregación plaquetaria inducida por factor tisular

La capacidad de los antagonistas de PAR1 o PAR4 para inhibir la agregación plaquetaria inducida por trombina endógena, puede examinarse en un ensayo de agregación dirigido por factor tisular. La agregación comenzó con la adición de $CaCl_2$ y factor tisular humano recombinante, lo que produjo la generación de trombina a través de la activación de la ruta de coagulación en el plasma. A la muestra también se añadieron agentes anticoagulantes, tales como inhibidor de tripsina del maíz (Haematologic Technologies, Essex Junction, VT) a 50 µg/ml y PEFABLOC® FG (Centerchem, Norwalk, CT), para impedir la formación de coágulos de fibrina durante el tiempo del estudio. La agregación plaquetaria se monitorizó utilizando instrumental estándar, incluyendo un agregómetro óptico o un agregómetro de impedancia.

Modelo de trombosis de la arteria carótida inducida por lesión electrolítica en monos cinomolgos

En el estudio se utilizaron monos cinomolgos sanos. Estos monos se retiraron de otros estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos y tenían un período de reposo farmacológico de al menos 4 semanas. El día del estudio, los compuestos o vehículos se administraron por vía oral 1 a 2 horas antes del experimento. Los monos son sedados después con una administración intramuscular de 0,2 mg/kg de atropina, 5 mg/kg de TELAZOL (tiletamina/zolazepam) e hidromorfona 0,1 mg/kg para facilitar la colocación de un tubo endotraqueal. Para impedir la deshidratación, se colocó un catéter intravenoso en la vena cefálica izquierda para la administración de líquidos. Después, los animales recibieron una administración de anestésico inhalante, isoflurano (1-5 % hasta conseguir su efecto) y oxígeno, se les suministró ventilación asistida y se colocaron en una almohadilla térmica con control termostático para mantener la temperatura corporal a 37° C. La anestesia general se mantuvo en un plano quirúrgico con isoflurano y oxígeno inhalado. La arteria braquial izquierda se canuló para registrar la presión arterial y la frecuencia cardíaca. La presión arterial y la frecuencia cardíaca se monitorizaron para mantener normales las constantes vitales. El modelo de trombosis de la arteria carótida en monos se basó en un modelo de trombosis arterial de conejo, como el que describen Wong et al. (Wong, P.C. et al., "Nonpeptide factor Xa inhibitors: II. Antithrombotic evaluation in a rabbit model of electrically induced carotid artery thrombosis", J. Pharmacol. Exp. Ther., 295:212-218 (2002)) El modelo de trombosis en monos ha sido recientemente descrito por Wong et al. (Wong, P.C. et al., "The P2Y1 receptor antagonist MRS2500 prevents carotid artery thrombosis in cynomolgus monkeys", J. Thromb. Thrombolysis, 41:514-521 (2016)) La trombosis se induce con estimulación eléctrica de la arteria carótida durante 5 minutos a 10 mA, utilizando un electrodo bipolar externo de acero inoxidable. El flujo sanguíneo carotídeo se mide con una sonda de flujo TRANSONIC de tamaño apropiado y con un flujómetro perivascular TRANSONIC (modelo TS420, Transonic Systems Inc., Ithaca, NY). Para monitorizar la oclusión inducida por trombosis, esta se registra de forma continua durante un período de 90 minutos. El flujo sanguíneo carotídeo integrado se midió a través del área bajo la curva de tiempo con respecto al flujo. Este se expresó como un porcentaje del flujo sanguíneo carotídeo de control total, que resultaría si el flujo sanguíneo de control se hubiera mantenido de forma continua durante 90 minutos. Adicionalmente, se extrajo el trombo de la arteria lesionada, se secó dos veces sobre un papel de pesaje para eliminar el líquido residual y se pesó.

En la siguiente tabla se exponen los resultados obtenidos empleando diversos compuestos de la invención examinados en el ensayo con FLIPR de PAR4.

Tabla

N.º de Ej.	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)
1	1,6
2	0,46
3	0,82
4	1,9
5	6,8
6	0,76
7	0,67
8	1,2
9	12
10	23
11	2,8
12	5,7
13	110
14	2,4
15	0,77
16	1,3
17	4,1
18	3,9
19	1,0
20	1,8
21	470
22	2,4
23	30
24	7,8
25	1,3
26	83
27	58
28	96
29	12
30	2,6
31	1,1
32	2,6
33	3,1
34	1,6
35	2,5

(continuación)

N.º de Ej.	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI50, nM)
36	2,4
37	4,0
38	9,4
39	400
40	83
41	180
42	320
43	22
44	25
45	2,2
46	2,0
47	4,2
48	2,4
49	3,6
50	3,4
51	6,8
52	2,5
53	94
54	13
55	1,4
56	1,8
57	6,1
58	1,4
59	77
60	9,8
61	1,3
62	6,9
63	7,4
64	1,9
65	3,7
66	0,79
67	0,99
68	0,75
69	1,2
70	9,0
71	1,6

(continuación)

N.º de Ej.	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI50, nM)
72	1,1
73	0,50
74	8,9
75	5,9
76	10
77	9,2
78	9,7
79	0,90
80	7,0
81	9,2
82	1,1
83	6,8
84	5,4
85	41
86	2,7
87	6,2
88	21
89	3,8
90	330
91	3,8
92	12
93	980
94	2300
95	72
96	44
97	9,2
98	14
99	32
100	1,3
101	20
102	0,75
103	20
104	2,4

En la Tabla, los valores de los datos se presentan con dos dígitos significativos.

5 MÉTODOS DE PREPARACIÓN

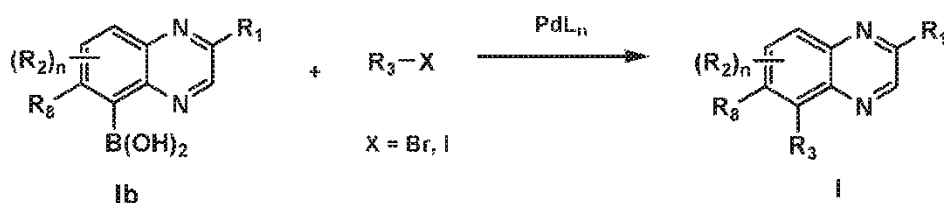
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de diversas formas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los métodos

descritos más adelante, junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica de síntesis o por variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Las mezclas de reacción se realizan en un disolvente o mezcla de disolventes apropiada a los reactivos y materiales empleados y adecuados para realizar las transformaciones. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica comprenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la invención.

También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta de síntesis en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Una fuente autorizada que describe las diversas alternativas al experto capacitado es Wuts *et al.* (Greene's Protective Groups In Organic Synthesis, 4^a edición, Wiley-Interscience (2006)).

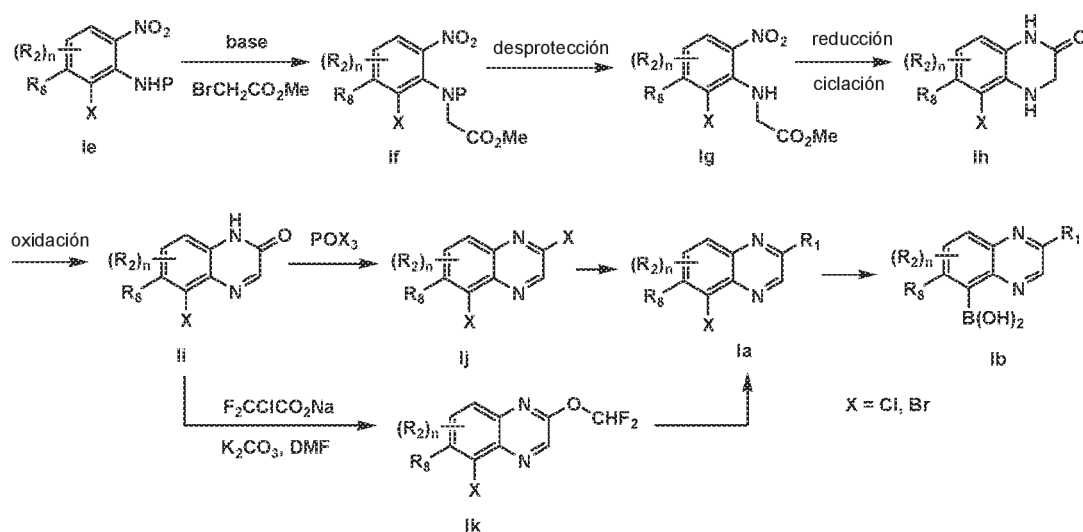
Los compuestos de fórmula I se puede preparar a partir de acoplamiento cruzado catalizado por paladio de ácidos arilborónicos de fórmula Ib con haluros R_3-X mostrados en el esquema 1.

Esquema 1



En el esquema 2 se muestra una síntesis regioespecífica de las quinoxalinas de fórmula Ia e Ib. Una orto-nitroanilina protegida le se alquila con bromoacetato de metilo para producir el compuesto If. La desprotección del compuesto If y la reducción del compuesto Ig inician la ciclación para dar lugar al compuesto Ih. El compuesto Ih se puede oxidar a quinoxalin-2-ona de fórmula Ii, el cual se puede convertir en el intermedio Ij con haluros de oxfosforo. El haluro del compuesto Ij se puede desplazar con un nucleófilo que contiene un grupo R_1 al compuesto Ia y los compuestos de fórmula Ia se pueden convertir en los ácidos borónicos correspondientes de fórmula Ib mediante una reacción Suzuki-Miyaura. El intermedio Ii se pueden convertir también en Ik mediante reacción de condensación con clorodifluoroacetato de sodio en presencia de una base tal como K_2CO_3 . El grupo difluoroalcoxi se puede desplazar con un nucleófilo que contiene un grupo R_1 para el compuesto Ia.

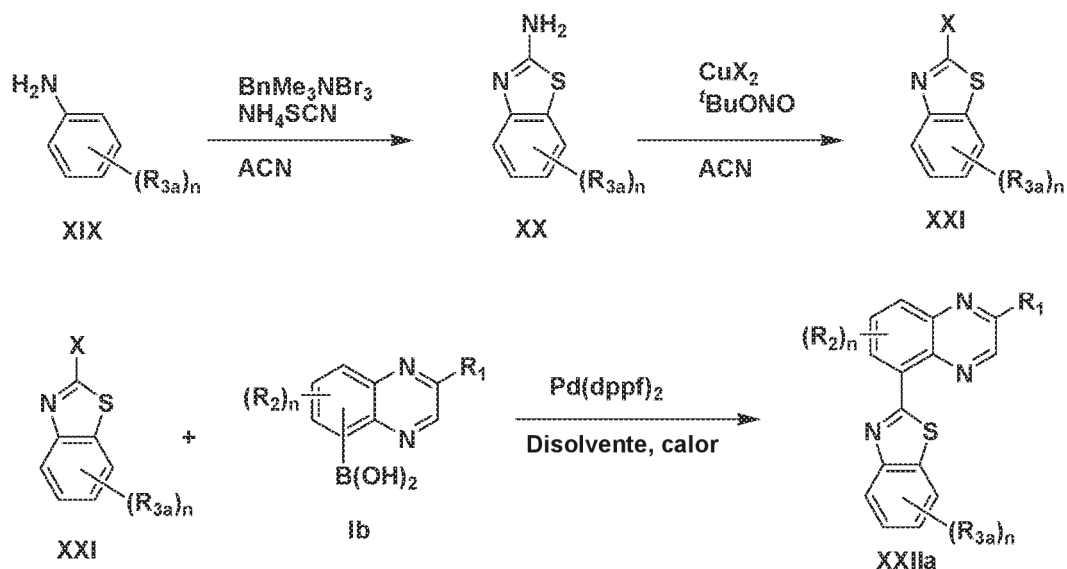
Esquema 2



En el esquema 3 se muestra una síntesis de los 2-halobenzotiazoles XXI. Comenzando con la anilina XIX sustituida de manera apropiada, se forma el 2-aminobenzotiazol XX mediante adición y ciclación oxidativa de un tiocianato. Posteriormente se emplea química de Sandmeyer para generar el 2-halobenzotiazol XXI deseado. Con el XXI en la mano, diversos compuestos de fórmula I con la estructura XXIIa se preparan con ácido borónico Ib mediante acoplamiento cruzado de Suzuki. Los intermediarios para la preparación de compuestos que contienen grupos

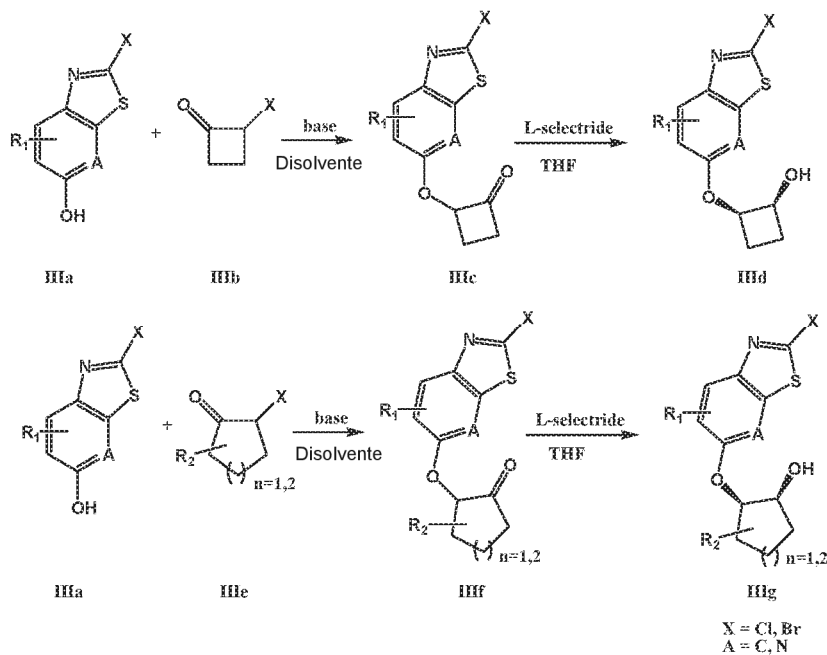
bicíclicos R_3 distintos de benzotiazol están disponibles en el mercado o los puede preparar un experto en la técnica y se pueden incorporar mediante química de acoplamiento cruzado como se muestra en el esquema 3.

Esquema 3



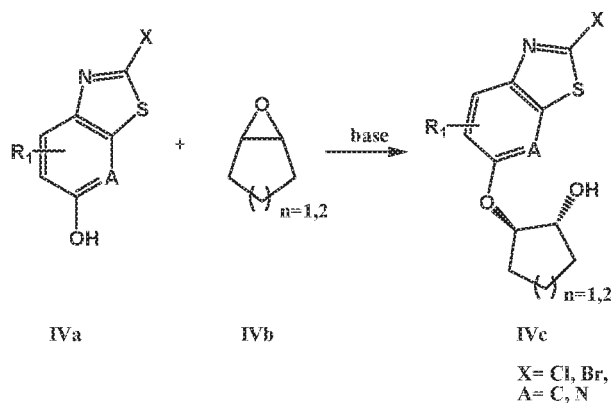
En el esquema 3 se muestra una síntesis de intermedios de diol cíclico cis-2-halobenzotiazol. Se comienza haciendo reaccionar el 2-halobenzotiazol sustituido de manera apropiada con alfa-halocetonas cíclicas, se forman cetonas cíclicas, que se reducen a los intermedios de éter cíclico cis-hidroxi mediante L-Selectride.

Esquema 3



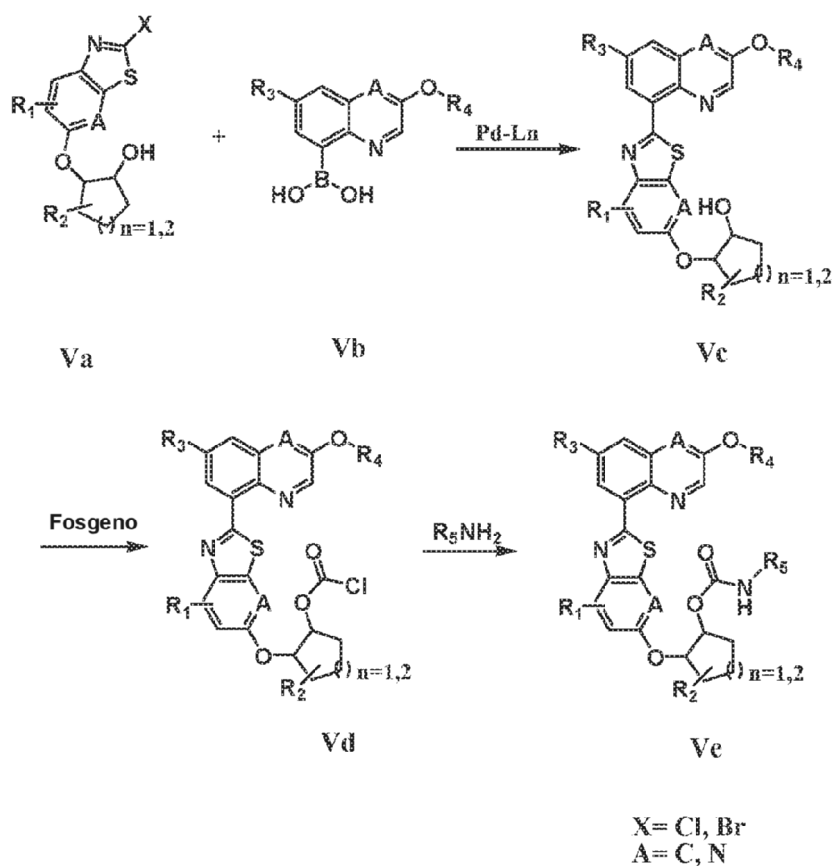
En el esquema 4 se muestra una síntesis de intermedios de diol cíclico trans-2-halobenzotiazol. Se comienza haciendo reaccionar el 2-halobenzotiazol sustituido de manera apropiada con el epóxido cíclico IVb, para formar el intermedio de éter trans-hidroxi IVc.

Esquema 4



En el esquema 5 se muestra una síntesis de algunos compuestos de ejemplo. Comenzando con los intermedios de diol cíclico apropiados Va y los intermedios de boro Vb, el acoplamiento cruzado catalizado con Pd forma los intermedios de bi-arilo Vc. Estos compuestos reaccionan con fosgeno para formar los cloroformatos Vd, que se convierten en los carbamatos Ve haciéndolos reaccionar con aminas.

Esquema 5



10

Los grupos "R" descritos en los esquemas anteriores son para propósitos ilustrativos y no se corresponden necesariamente con los grupos "R" descritos y reivindicados en otras partes del presente documento.

15 MÉTODOS GENERALES

Los métodos siguientes se usaron en los ejemplos ilustrados, excepto donde se indique de otro modo.

Los productos se analizaron por HPLC analítica de fase inversa realizada en un sistema Shimadzu Analytical HPLC

ejecutando un software Discovery VP usando uno de los métodos siguientes:

- 5 Método A: Columna PHENOMENEX® Luna C18 (4,6 x 50 mm o 4,6 x 75 mm) eluida a 4 ml/min con un gradiente de 2,4 u 8 min del A al 100 % a B al 100 % (A: metanol al 10 %, agua al 89,9 %, TFA al 0,1 %; B: agua al 10 %, metanol al 89,9 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm).
- Método B: Columna PHENOMENEX® Luna C18 (4,6 x 50 mm) eluida a 4 ml/min con un gradiente de 4 min de A al 100 % a B al 100 % (A: acetonitrilo al 10 %, agua al 89,9 %, TFA al 0,1 %; B: agua al 10 %, acetonitrilo al 89,9 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm).
- 10 Método C: Columna PHENOMENEX® Luna C18 (4,6 x 50 mm o 4,6 x 75 mm) eluida a 4 ml/min con un gradiente de 2, 4 u 8 min de A al 100 % a B al 100 % (A: metanol al 10 %, agua al 89,9 %, H₃PO₄ al 0,1 %, B: agua al 10 %, metanol al 89,9 %, H₃PO₄ al 0,1 %, UV 220 nm).
- Método D: Columna PHENOMENEX® Luna C18 (4,6 x 50 mm o 4,6 x 75 mm) eluida a 4 ml/min con un gradiente de 2,4 u, 8 min, de A al 100 % a B al 100 % (A: metanol al 10 %, agua al 89,9 %, NH₄OAc al 0,1 %; B: agua al 10 %, metanol al 89,9 %, NH₄OAc al 0,1 %, UV 220 nm).
- 15 Método E: BEH C18 2,1x50 mm; A: agua + TFA al 0,05 %; B: acetonitrilo + TFA al 0,05 %; longitud de onda 220 nm; caudal 0,8 ml/min; B al 0 % a B al 100 % en 1 minuto, tiempo de gradiente 1,5 min.
- Método F: BEH C18 2,1x50 mm; A: agua + TFA al 0,05 %; B: acetonitrilo + TFA al 0,05 %; longitud de onda 220 nm; caudal 0,8 ml/min; B al 0 % a B al 50 % en 1 minuto, tiempo de gradiente 1,5 min.
- 20 Método G: BEH C18 2,1x50 mm; A: agua + TFA al 0,05 %; B: acetonitrilo + TFA al 0,05 %; longitud de onda 220 nm; caudal 0,8 ml/min; B al 50 % a B al 100 % en 1 minuto, tiempo de gradiente 1,5 min.

Se realizó HPLC preparativa de fase inversa usando un sistema Shimadzu de HPLC preparativa que ejecuta el software Discovery VP usando uno de los métodos siguientes.

- 25 Método A: Columna PHENOMENEX Axia Luna 5 µm C18 30 x 75 mm con un gradiente de 10 min a 40 ml/min de A al 100 % a B al 100 % (A: acetonitrilo al 10 %, agua al 89,9 %, TFA al 0,1 %; B: agua al 10 %, acetonitrilo al 89,9 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm).
- Método B: Columna YMC Sunfire 5 µm C18 30 x 100 mm con un gradiente de 10 min a 40 ml/min de A al 100 % a B al 100 % (A: metanol al 10 %, agua al 89,9 %, TFA al 0,1 %; B: agua al 10 %, metanol al 89,9 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm).
- 30 Método C: Columna XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Caudal: 20 ml/min.
- Método D: Columna Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Caudal: 20 ml/min.
- 35 Método E: Columna PHENOMENEX® Luna 5 µm C18 30 x 100 mm con un gradiente de 10 min a 40 ml/min de A al 100 % A a B al 100 % (A: acetonitrilo al 10 %, agua al 89,9 %, TFA al 0,1 %; B: agua al 10 %, acetonitrilo al 89,9 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm).
- Método F: Columna PHENOMENEX® Luna 5 µm C18 30 x 100 mm con un gradiente de 10 min a 40 ml/min de A al 100 % A a B al 100 % (A: metanol al 10 %, agua al 89,9 %, TFA al 0,1 %; B: agua al 10 %, metanol al 89,9 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm).
- 40 Método G: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0,1 %; Caudal: 20 ml/min.

- 45 Los cromatogramas LCMS se obtuvieron en un sistema Shimadzu HPLC ejecutando el software Discovery VP, acoplado con un espectrómetro de masas Waters ZQ ejecutando el software MassLynx versión 3.5 usando:

- 50 Método A: Un gradiente lineal usando el disolvente A (acetonitrilo al 10 %, agua al 90 %, TFA al 0,1 %) y el disolvente B (acetonitrilo al 90 %, agua al 10 %, TFA al 0,1 %); disolvente B al 0-100 % durante 2 min y después disolvente B al 100 % durante 1 min. Columna: PHENOMENEX® Luna 3u C18(2) (2,0 x 30 mm). El caudal fue de 5 ml/min. Y la detección UV se ajustó a 220 nm. La columna LC se mantuvo a temperatura ambiente.
- Método B: Un gradiente lineal usando el disolvente A (metanol al 10 %, agua al 90 %, TFA al 0,1 %) y disolvente B (metanol al 90 %, agua al 10 %, TFA al 0,1 %); disolvente B al 0-100 % durante 4 min y después disolvente B al 100 % durante 1 min. Columna: PHENOMENEX® Luna 5 u C18 (4,5 x 30 mm). El caudal fue de 4 ml/min. Y la detección UV se ajustó a 220 nm. La columna LC se mantuvo a temperatura ambiente.
- 55 Método C: Un gradiente lineal usando el disolvente A (metanol al 10 %, agua al 90 %, TFA al 0,1 %) y disolvente B (metanol al 90 %, agua al 10 %, TFA al 0,1 %); disolvente B al 0-100 % durante 2 min y después disolvente B al 100 % durante 1 min. Columna: PHENOMENEX® Luna 3u C18(2) (2,0 x 30 mm). El caudal fue de 1 ml/mm. Y la detección UV se ajustó a 220 nm. La columna LC se mantuvo a temperatura ambiente.
- 60 Método D: Un gradiente lineal usando el disolvente A (metanol al 10 %, agua al 90 %, TFA al 0,1 %) y disolvente B (metanol al 90 %, agua al 10 %, TFA al 0,1 %); disolvente B al 0-100 % durante 2 min y después disolvente B al 100 % durante 1 min. Columna: PHENOMENEX® Luna 3u C18(2) (4,5 x 30 mm). El caudal fue de 5 ml/min. Y la detección UV se ajustó a 220 nm. La columna LC se mantuvo a temperatura ambiente.
- 65 Método E: acetonitrilo al 30-95 % en agua con TFA al 0,1 % con 8 min de ejecución, Waters Xbridge 4,6x50 mm 5 µm C18, caudal 1,2 ml/min y la detección UV se ajustó a 220 nm. La columna LC se mantuvo a temperatura

ambiente.

Método F: metanol al 10-95 % en agua, TFA al 0,1 % con 10 min de ejecución, PHENOMENEX® Onyx Monolithic 4,6x100 mm 5 µm C18, caudal 2,0 ml/min y la detección UV se ajustó a 220 nm. La columna LC se mantuvo a temperatura ambiente.

Método G: acetonitrilo al 5-95 % en agua, 10 mM de modificador durante 6 min de ejecución, Waters Xbridge 2,1x50 mm 5 µm C18, caudal 1,0 ml/min y la detección UV se ajustó a 220 nm. La columna LC se mantuvo a temperatura ambiente.

Método H: BEH C18 2,1x50 mm: A: agua + TFA al 0,05 %; B: acetonitrilo + TFA al 0,05 %; longitud de onda 220 nm; caudal 0,8 ml/min; tiempo de gradiente 1,5 min; del 2 al 98 % de B.

Método I: BEH C18 2,1x50 mm; A: agua + TFA al 0,05 %; B: acetonitrilo + TFA al 0,05 %; longitud de onda 220 nm; caudal 0,8 ml/min; tiempo de gradiente 1,5 min; del 2 al 52 % de B.

Método J: BEH C18 2,1x50 mm; A: agua + TFA al 0,05 %; B: acetonitrilo + TFA al 0,05 %; longitud de onda 220 nm; caudal 0,8 ml/min; tiempo de gradiente 1,5 min; del 48 al 98 % de B.

Método K: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a B al 100 %; Caudal: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Método L: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a B al 100 %; Caudal: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Además, las condiciones de HPLC ortogonal siguientes se usaron para comprobar la pureza de los compuestos:

Método A: Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condición de inyección 1: Un gradiente lineal usando el disolvente A (acetonitrilo al 5 %, agua al 95 %, TFA al 0,05 %) y disolvente B (acetonitrilo al 95 %, agua al 5 %, TFA al 0,05 %); disolvente B al 10-100 % durante 10 min y después disolvente B al 100 % durante 5 min. Columna: Sunfire C18 3,5 µm (4,6 x 150 mm). El caudal fue de 2 ml/min. Y la detección UV se ajustó a 220 nm. La columna LC se mantuvo a temperatura ambiente.

Condición de inyección 2: Un gradiente lineal usando el disolvente A (acetonitrilo al 5 %, agua al 95 %, TFA al 0,05 %) y disolvente B (acetonitrilo al 95 %, agua al 5 %, TFA al 0,05 %); disolvente B al 10-100 % durante 10 min y después disolvente B al 100 % durante 5 min. Columna: Xbridge Phenyl 3,5 µm (4,6 x 150 mm). El caudal fue de 2 ml/min. Y la detección UV se ajustó a 220 nm. La columna LC se mantuvo a temperatura ambiente.

Método B: Se usaron dos inyecciones de CL/EM analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a B al 100 %; Caudal: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a B al 100 %; Caudal: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

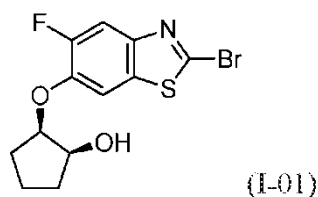
MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de diversas formas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica de síntesis o por variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Las mezclas de reacción se realizan en un disolvente o mezcla de disolventes apropiada a las reactivos y materiales empleados y adecuados para realizar las transformaciones. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica comprenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la invención.

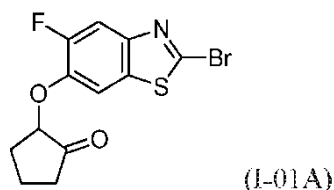
También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta de síntesis en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Una fuente autorizada que describe las diversas alternativas al experto capacitado es Wuts *et al.* (Greene's Protective Groups In Organic Synthesis, 4ª edición, Wiley-Interscience (2006)).

INTERMEDIO I-01

rac-cis-2-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclopentanol



Intermedio I-01A: 2-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]thiazol-6-il)oxi)ciclopentanona



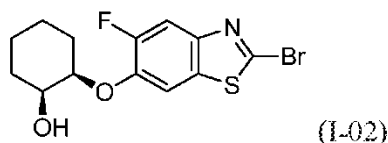
Una mezcla de 2-bromo-5-fluorobenzo[d]thiazol-6-ol (168 mg, 0,677 mmol) (Intermedio I-19), 2-clorociclopentanona (120 mg, 1,016 mmol) y carbonato potásico (187 mg, 1,354 mmol) en DMF (2 ml) se agitó durante 1 h a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se cargó sobre una columna de gel de sílice (24 g) y eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexano. La recolección de las fracciones deseadas y la eliminación del disolvente dio 2-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]thiazol-6-il)oxi)ciclopentanona (208 mg, 0,630 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,45-2,36 (m, 2H), 2,27-2,10 (m, 2H), 2,01-1,89 (m, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -131,79 (s, 1F); LC-MS: método H, TR = 0,90 min, MS (ESI) m/z: 330,0 y 332,0 (M+H)⁺.

Intermedio I-01:

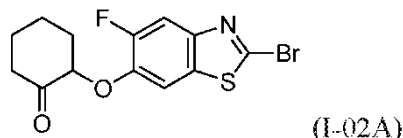
El intermedio I-01A (578 mg, 1,751 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se enfrió a -78 °C en atmósfera de N₂. A esta solución se le añadió L-Selectride (2,101 ml, 2,101 mmol) a -78 °C gota a gota. Después de 3 h de agitación, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se añadieron a la mezcla 14 gotas de ac. hidróxido sódico (ac., 2 N) y 10 gotas de peróxido de hidrógeno al 35 % y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite. El aceite residual se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (tamaño de columna 12 g, EtOAc al 0-100 %/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 3,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 2,11-1,91 (m, 2H), 1,84-1,64 (m, 4H), 1,50-1,34 (m, 2H); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -131,68 (s, 1F); LC-MS: método H, TR = 0,94 min, MS (ESI) m/z: 332,0 y 334,1 (M+H)⁺.

INTERMEDIO I-02

rac-cis-2-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]thiazol-6-il)oxi)ciclohexanol



Intermedio I-02A: 2-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]thiazol-6-il)oxi)ciclohexanona



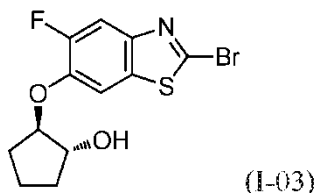
El intermedio I-02A (1,1 g, 3,2 mmol, 80 % de rendimiento) se produjo a partir de 2-bromo-5-fluorobenzo[d]thiazol-6-ol (1,0 g, 4,03 mmol) (I-19) y 2-clorociclohexanona (1,069 g, 8,06 mmol) mediante el procedimiento descrito para I-01A. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,70 (1H, d, J = 11,00 Hz), 7,31 (1H, d, J = 7,70 Hz), 4,67 (1H, dd, J = 9,68, 5,28 Hz), 2,59-2,72 (1H, m), 2,41 (2H, dd, J = 10,56, 4,84 Hz), 1,98-2,23 (3H, m), 1,68-1,93 (2H, m); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -131,73 (1F, s); LC-MS: método H, TR = 1,04 min, MS (ESI) m/z: 343,9 y 345,9 (M+H)⁺.

Intermedio I-02:

El intermedio I-02 (201 mg, 0,581 mmol, 95 % de rendimiento) se produjo en forma de un sólido de color amarillo a partir de I-02A mediante el mismo procedimiento descrito para 1-01. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,44-4,35 (m, 1H), 3,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 2,10-1,87 (m, 2H), 1,81-1,62 (m, 4H), 1,49-1,32 (m, 2H); RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -131,68 (s, 1F). LC-MS: método H, TR = 0,94 min, MS (ESI) m/z : 346,0 y 348,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

INTERMEDIO I-03

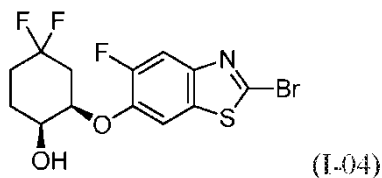
rac-trans-2-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclopentanol



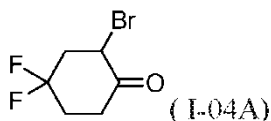
I-19 (100 mg, 0,403 mmol) y 6-oxabicyclo[3.1.0]hexano (1 ml, 0,403 mmol) se mezclaron en un recipiente. Se añadió K_2CO_3 (55,7 mg, 0,403 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche. Al día siguiente, la reacción se diluyó añadiendo 30 ml de EtOAc y 20 ml de agua. Después de la separación, la capa ac. se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de gel de sílice de 24 g, gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexano). La eliminación del disolvente dio I-03 (48,5 mg, 0,146 mmol, 36,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,61-4,54 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 2,30-2,09 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 3H), 1,76-1,63 (m, 2H); RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -132,68 (s, 1F); LC-MS: método H, TR = 0,98 min, MS (ESI) m/z : 332,0 y 334,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

INTERMEDIO I-04

rac-cis-2-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-4,4-difluorociclohexanol



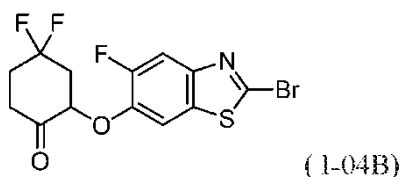
Intermedio 1-04A: 2-bromo-4,4-difluorociclohexanona



Se disolvió 4,4-difluorociclohexanona (5 g, 37,3 mmol) en CHCl_3 (60 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió Br_2 , (2,017 ml, 39,1 mmol) en CHCl_3 (30 ml) a la solución de reacción gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se siguió por TLC (en 10 minutos, del color del bromo desapareció y la reacción se convirtió en una solución de color amarillo claro). Después se añadió a la reacción solución (ac.) saturada de NaHCO_3 lentamente, con agitación, hasta que no se generaron burbujas. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta I-04A (8,40 g, 39,4 mmol, 106 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,70 (dd, J = 11,1, 6,3 Hz, 1H), 3,09-2,94 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,74-2,55 (m, 2H), 2,52-2,22 (m, 2H); RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -101,01-94,88 (2F, m)

Intermedio I-04B:

2-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-4,4-difluorociclohexanona



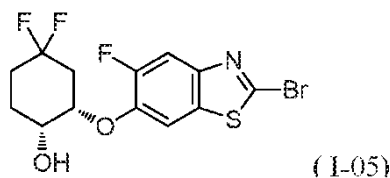
Se mezcló I-04A (2,061 g, 9,67 mmol) con 2-bromo-5-fluorobenzo[d]thiazol-6-ol (1,2 g, 4,84 mmol) (Intermedio I-19) en DMF anhidra (10 ml). Se añadió K_2CO_3 (1,003 g, 7,26 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 6 horas. La LC/MS
 5 mostró una pequeña cantidad de material de partida restante. Se añadieron otros 0,4 equiv. de 2-bromo-4,4-difluorociclohexanona (0,412 g, 1,935 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora más. La reacción se diluyó añadiendo 50 ml de EtOAc y 30 ml de agua. Después de la separación, la capa ac. se extrajo con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se añadió a una columna sobre gel de sílice (80) y se eluyó con EtOAc al 0-
 10 100 %/hexano. Se eliminó el disolvente de las fracciones deseadas para dar I-04B (1,81 g, 4,76 mmol, 98 % de rendimiento) en forma del producto. LC-MS: método H, TR = 1,02 min, MS (ESI) m/z: 380,0 y 382,0 (M+H)⁺.

Intermedio I-04:

Se disolvió I-04B en THF anhidro (100 ml) y se enfrió a -78 °C en atmósfera de N_2 . Se añadió L-Selectride (16,79 ml, 16,79 mmol en THF) gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante 3 horas y después la reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Al mismo tiempo, se añadieron a la reacción 40 gotas de NaOH (ac., 2 N) gota a gota, seguido de 20 gotas de H_2O_2 (ac.) al 35 %. Después se añadieron a la reacción 100 ml de EtOAc y 50 ml de NH_4Cl (ac.) sat. Después de la separación, la capa ac. se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas
 20 se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se añadió a una columna sobre gel de sílice (220 g) y se eluyó con un gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexano. El disolvente se eliminó de las fracciones deseadas para dar I-04 (4,8 g, 12,56 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,74 (1H, d, J= 10,78 Hz), 7,45 (1H, d, J= 7,48 Hz), 4,41 (1H, m), 4,21-4,28 (1H, m), 4,05-4,18 (1H, m), 2,36-2,52 (2H, m), 2,13 (2H, s), 1,85-
 25 2,04 (1H, m), 1,64-1,81 (1H, m); RMN ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -108,38 a -84,16 (2F, m), -131,47 (1F, s); LC-MS: método H, TR = 0,99 min, MS (ESI) m/z: 381,9 y 384,0 (M+H)⁺.

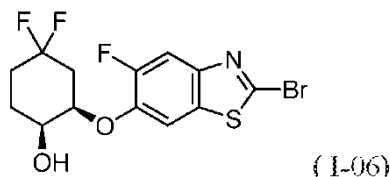
INTERMEDIO I-05

(1R,2S)-2-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]thiazol-6-yl)oxi)-4,4-difluorociclohexanol



INTERMEDIO I-06

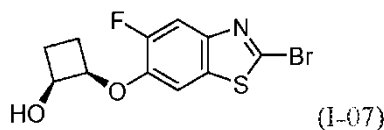
(1S,2R)-2-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]thiazol-6-yl)oxi)-4,4-difluorociclohexanol



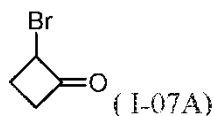
El intermedio I-04 (686 mg, 1,8 mmol) se separó por SFC quiral (cromatografía de fluidos supercríticos) para proporcionar I-05 (170 mg, 24,8 %, pico 2, tiempo de retención: 9,53 min, > 99 % de ee) y I-06 (165 mg, 24 %, pico 1, tiempo de retención: 7,96 min, > 99 % de ee): Columna: Chiralcel OJ-H, 30 x 250 mm, 5 micrómetros; Fase móvil: MeOH al 20 %/ CO_2 al 80 %; Condiciones de caudal: 100 ml/min, 15 mPa (150 Bar), 4 °C, Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de Inyección: 0,6 ml de ~27 mg/ml en MeOH. La estereoquímica absoluta de I-06 se
 45 asignó por cristalografía de rayos X, a partir de la señal de dispersión anómala usando el método Flack.

INTERMEDIO I-07

rac-cis-2-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]thiazol-6-yl)oxi)ciclobutanol

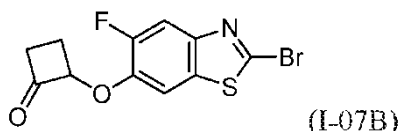


Intermedio I-07A: 2-bromociclobutanona



Se disolvió ciclobutanona (3,0 g, 42,8 mmol) en CHCl_3 (60 ml) y se enfrió a 0 °C, se añadió Br_2 (2,205 ml, 42,8 mmol) en CHCl_3 (40 ml) gota a gota. Después de la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, se añadieron lentamente 30 ml de NaHCO_3 sat. y la mezcla se agitó durante 10 minutos y después las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación (5,9 g, 39,5 mmol, 95 % de rendimiento) RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,07-4,94 (m, 1H), 3,29-3,13 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,31-2,19 (m, 1H).

Intermedio I-07B: 2-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]thiazol-6-il)oxi)ciclobutanona



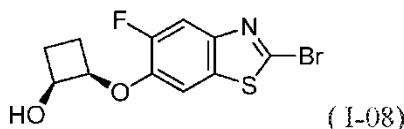
Se produjo I-07B (0,810 g, 2,56 mmol, 63,6 % de rendimiento) a partir de I-07A y I-19 mediante el procedimiento descrito para I-04B. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,47-5,19 (m, 1H), 2,99 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,39-2,28 (m, 1H); RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -132,29 (s, 1F); LC-MS: método H, TR = 0,97 min, MS (ESI) m/z : 316,0 y 317,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio I-07:

El intermedio I-07 (0,54 g, 1,697 mmol, 66,2 % de rendimiento) se produjo a partir de I-07B (0,81 g, 2,56 mmol) en forma de un sólido de color blanco mediante el procedimiento descrito para I-04. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,86-4,75 (m, 1H), 4,61-4,49 (m, 1H), 2,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,40-2,27 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 2H); RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -132,86 (s, 1F); LC-MS: método H, TR = 0,90 min, MS (ESI) m/z : 318,0 y 320,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

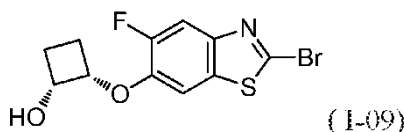
INTERMEDIO I-08

cis-2-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]thiazol-6-il)oxi)ciclobutanol enantiómero 1



INTERMEDIO I-09

cis-2-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]thiazol-6-il)oxi)ciclobutanol enantiómero 2

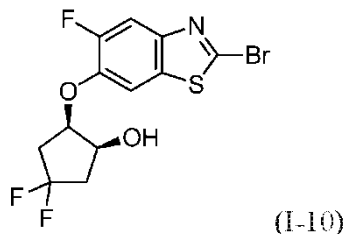


Se separó I-07 (740 mg, 1,8 mmol) por SFC quiral para proporcionar I-08 (pico 1, 243 mg, 33 %, tiempo de retención: 8,38 min, > 99 % de ee) y I-09 (pico 2, 261 mg, 35 %, tiempo de retención: 13,14 min, > 99 % de ee): Columna: Chiralcel AD-H, 30 x 250 mm, 5 micrómetros; Fase móvil: MeOH al 20 %/ CO_2 al 80 %; Condiciones de caudal: 85 ml/min, 15 mPa (150 Bar), 40 °C; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de Inyección: 1 ml de 35 mg/ml en MeOH/ACN 4:1.

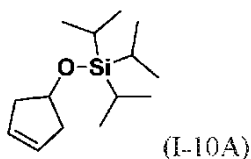
INTERMEDIO I-10

rac-cis-2-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-4,4-difluorociclopentanol

5



Intermedio I-10A: (ciclopent-3-en-1-iloxi)triisopropilsilano

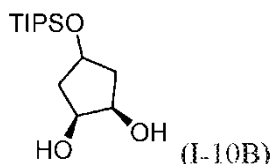


10

Se disolvió ciclopent-3-enol (2,1 g, 24,97 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml). Se añadió TIPS-Cl (10,58 ml, 49,9 mmol), seguido de imidazol (3,40 g, 49,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se eliminó por filtración un sólido de color blanco y se lavó con una pequeña cantidad de DCM. La solución orgánica se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna sobre gel de sílice de 80 g, gradiente de EtOAc al 0-50 %/hexano). La eliminación del disolvente produjo (ciclopent-3-en-1-iloxi)triisopropilsilano (4,92 g, 20,46 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 5,67 (2H, s), 4,63 (1H, t, $J=3,63$ Hz), 2,62 (2H, dd, $J=14,97, 6,82$ Hz), 2,20-2,45 (2H, m), 1,00-1,13 (21H, m).

15

20 Intermedio I-10B: cis-4-((triisopropilsilil)oxi)ciclopentan-1,2-diol



Se disolvió (ciclopent-3-en-1-iloxi)triisopropilsilano (4,9 g, 20,46 mmol) en THF (50 ml)/agua (6 ml). Se añadió NMO (2,88 g, 24,55 mmol), seguido de tetraóxido de osmio (1,605 ml, 0,205 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche (se usó TLC para seguir la reacción). Al día siguiente, la reacción se diluyó añadiendo 50 ml de EtOAc y 40 ml de solución sat. (ac.) de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Después de agitar durante 5 minutos, las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío (atención: el producto sublima). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (80 g, gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexano). La eliminación del disolvente produjo cis-4-((triisopropilsilil)oxi)ciclopentan-1,2-diol (4,86 g, 17,71 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 4,53 (1H, dt, $J=6,77, 3,33$ Hz), 4,30 (2H, s a), 2,20 (2H, s), 1,98-2,10 (2H, m), 1,85-1,98 (2H, m), 0,96-1,14 (21 H, m)

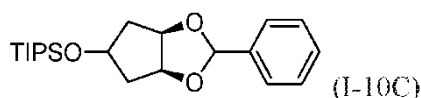
25

30

Intermedio I-10C:

35

triisopropil((cis-(3a,6a)-2-feniltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5-il)oxi)silano



A una solución en agitación de I-10B (2,18 g, 7,94 mmol) en DCM (35 ml) a temperatura ambiente se le añadió (dimetoximetil)benceno (1,788 ml, 11,91 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de piridina (PPTS) (0,794 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después mezcla de reacción se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de gel de sílice de 120 g, gradiente de EtOAc al 0-50 %/hexano). La eliminación del disolvente dio triisopropil((cis-(3a,6a)-2-feniltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5-il)oxi)silano (3,03 g, 8,36 mmol, 105 % de

40

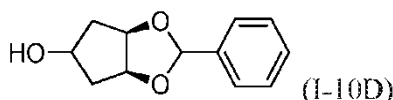
45

rendimiento) en forma de un aceite. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,50-7,42 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 3H), 5,61 (s, 1H), 4,76-4,65 (m, 3H), 2,32 (dd, $J = 14,2, 6,1$ Hz, 2H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,12-1,01 (m, 21H)

Intermedio I-10D:

5

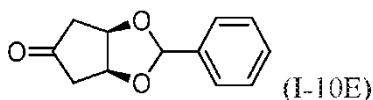
cis-(3a,6a)-2-feniltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5-ol



- 10 Se disolvió I-10C (3,0 g, 8,27 mmol) en THF (30 ml). Se añadió solución de TBAF (12,41 ml, 12,41 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó y el producto en bruto se añadió a una columna sobre gel de sílice (80 g) y se eluyó con EtOAc al 0-100 %/hexano. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron para dar cis-(3a,6a)-2-feniltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5-ol (1,46 g, 7,08 mmol, 86 % de rendimiento) en forma del producto. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,45-7,51 (2H, m), 7,35-7,44 (3H, m), 5,62 (1H, s), 4,71-4,74 (2H, m), 4,68 (1H, s), 2,38 (2H, dd, $J=14,31, 5,94$ Hz), 1,60-1,75 (3H, m).
- 15

Intermedio I-10E:

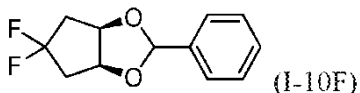
- 20 cis-(3a,6a)-2-fenildihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5(4H)-ona



- 25 Se disolvió I-10D (1,46 g, 7,08 mmol) en DCM (30 ml) enfriado a 0 °C y se añadió hidrogenocarbonato sódico (1,784 g, 21,24 mmol), seguido de peryodinano de Dess-Martin (3,60 g, 8,50 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después la reacción se diluyó añadiendo 30 ml de DCM y 30 ml de solución (ac.) sat. de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Después de agitar durante 10 minutos, las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con DCM (30 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se añadió a una columna sobre gel de sílice (80 g) y se eluyó con EtOAc al 0-50 %/hexano. Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se eliminó para dar cis-(3a,6a)-2-fenildihidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5(4H)-ona (1,10 g, 5,39 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un aceite. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,46 (2H, d, $J = 3,74$ Hz), 7,38-7,42 (3H, m), 5,88 (1H, s), 4,97 (2H, d, $J = 0,88$ Hz), 2,63-2,68 (4H, m).
- 30

- 35 Intermedio I-10F:

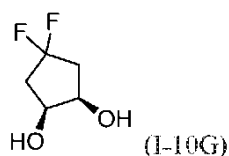
cis-(3a,6a)-5,5-difluoro-2-feniltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol



40

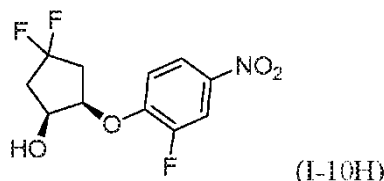
- A una solución de I-10E (1,29 g, 6,32 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió deoxofluor (3,49 ml, 18,95 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 42 h. Después se añadieron 5 ml de agua lentamente y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La reacción se diluyó añadiendo 30 ml de DCM y 30 ml de agua. Después de la separación, la capa acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 sat., salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40 g, gradiente de EtOAc al 0-50 %/hexano). La eliminación del disolvente dio cis-(3a,6a)-5,5-difluoro-2-feniltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol (1,04 g, 4,60 mmol, 72,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,50-7,58 (2H, m), 7,37-7,45 (3H, m), 5,70 (1H, d, $J=66$ Hz), 4,73-4,85 (2H, m), 2,49-2,66 (2H, m), 2,23-2,44 (2H, m); RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3): -86,87 a -90,15 (m, 1F), -92,38 a -97,06 (m, 1F).
- 45
- 50

Intermedio I-10G: cis-4,4-difluorociclopentan-1,2-diol



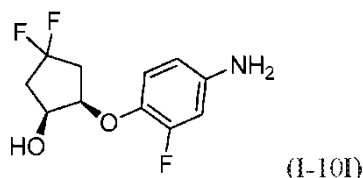
A una solución de I-10F (1,04 g, 4,60 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió Pd-C (0,489 g, 0,460 mmol). Tras desgasificar, la mezcla de reacción se trató con H₂ (101,325 kPa (1 atm.)) a temperatura ambiente durante 18 horas. Al día siguiente, el catalizador se filtró con un lecho de celite. La torta de filtro se lavó con MeOH. El filtrado se evaporó para dar cis-4,4-difluorociclopentan-1,2-diol (628 mg, 4,55 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,12-4,36 (2H, m), 2,24-2,53 (4H, m), 1,39-2,07 (2H, a); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): -81,58 a -87,32 (dd, 2F).

10 Intermedio I-10H: cis-4,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)ciclopentanol



Se disolvió I-10G (242 mg, 1,752 mmol) en THF anhidro (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió *tert*-butoxido de potasio (177 mg, 1,577 mmol) en varias partes. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió 1,2-difluoro-4-nitrobenceno (251 mg, 1,577 mmol) en 3 ml de THF (3 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Al día siguiente, el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se añadió a una columna sobre gel de sílice (24 g) y se eluyó con gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexano. Las fracciones deseadas se evaporaron para dar cis-4,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)ciclopentanol (291 mg, 1,050 mmol, 59,9 % de rendimiento) en forma del producto. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,89-8,17 (2H, m), 7,02-7,16 (1H, m), 5,14 (1H, t, J= 4,84 Hz), 4,86 (1H, d, J= 5,06 Hz), 4,42-4,62 (1H, m), 2,49-2,92 (4H, m); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ ppm -89,30 a -81,35 (2F, m), -127,76 (1F, s).

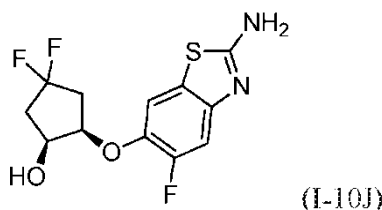
25 Intermedio I-10I: cis-2-(4-amino-2-fluorofenoxi)-4,4-difluorociclopentanol



Se disolvió I-10H (290 mg, 1,046 mmol) en MeOH (20 ml). Tras desgasificar, la mezcla se trató con H₂ (101,325 kPa (1 atm.)) durante 3 horas, que se trató con Pd-C (55,7 mg, 0,052 mmol). Después el catalizador se filtró sobre celite. La torta de filtro se lavó con una pequeña cantidad de MeOH y la solución se evaporó para dar cis-2-(4-amino-2-fluorofenoxi)-4,4-difluorociclopentanol (259 mg, 1,046 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un producto en bruto, usado en la etapa siguiente sin purificación. LC-MS: método H, TR = 0,55 min, MS (ESI) m/z: 248,1 (M+H)⁺.

35 Intermedio I-10J:

cis-2-((2-amino-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-4,4-difluorociclopentanol



A una solución de I-10I (53 mg, 0,214 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió tiocianato de amonio (19,58 mg, 0,257 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min hasta que se disolvió todo el NH₄SCN, seguido de la adición de tribromuro de benciltrimetilamonio (100 mg, 0,257 mmol) en 1 ml de ACN. La solución cambió a color amarillo y se depositaron muchos sólidos, después cambió gradualmente a color blanco con el

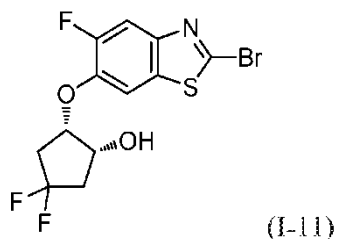
tiempo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, la mezcla se diluyó con NaHCO_3 sat. (ac., 10 ml) y EtOAc (20 ml) y la capa ac. se extrajo con EtOAc (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se añadió a una columna sobre gel de sílice (12 g) y se eluyó con EtOAc al 0-100 %/hexano. El disolvente se eliminó de las fracciones deseadas para dar cis-2-((2-amino-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-4,4-difluorociclopentanol (23 mg, 0,076 mmol, 35 % de rendimiento). LC-MS: método H, TR = 0,62 min, MS (ESI) m/z: 305,1 (M+H)⁺.

Intermedio I-10:

Se añadió nitrito de *tert*-butilo (11,69 mg, 0,113 mmol) a bromuro de cobre (II) (25,3 mg, 0,113 mmol) en acetonitrilo seco (2 ml) en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió una suspensión de cis-2-((2-amino-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-4,4-difluorociclopentanol (23 mg, 0,076 mmol) en acetonitrilo (2 ml) a la reacción lentamente mediante una pipeta. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y 10 ml de HCl 0,5 M (ac.). Después de la separación, la capa orgánica se lavó con HCl 0,5 N (10 ml), sat. y salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró sobre el rotavapor para dar el producto en bruto. El producto en bruto se añadió a una columna sobre gel de sílice (12 g) y se eluyó con EtOAc al 0-100 %/hexano. El disolvente se eliminó de las fracciones deseadas para dar cis-2-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-4,4-difluorociclopentanol (12 mg, 0,033 mmol, 43,1 % de rendimiento) en forma del producto. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,75 (1H, d, J = 10,78 Hz), 7,41 (1H, d, J = 7,70 Hz), 4,74 (1H, d, J = 4,84 Hz), 4,45-4,55 (1H, m), 2,40-2,71 (5H, m); RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3): ppm -88,86 a -80,22 (255F, m), -131,58 (165F, s); LC-MS: método H, TR = 0,93 min, MS (ESI) m/z: 367,9 y 369,9 (M+H)⁺.

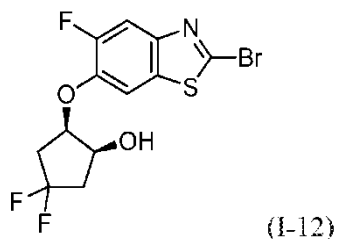
INTERMEDIO I-11

(cis)-2-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-4,4-difluorociclopentanol enantiómero 1



INTERMEDIO I-12

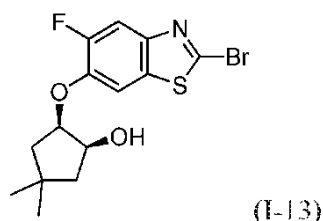
(cis)-2-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-4,4-difluorociclopentanol enantiómero 2



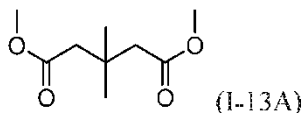
Se separó I-10 (82 mg, 0,22 mmol) por SFC quiral para proporcionar I-11 (pico 1, tiempo de retención 8,00 min, 16 mg, 20 %, >99 % de e.e.) e I-12 (pico 2, tiempo de retención 9,46 min, 18 mg, 24 %, > 99 % de ee): Columna: Chiralpak ID, 20 x 250 mm, 5 micrómetros; Fase móvil: MeOH al 15 %/ CO_2 al 85 %, Condiciones de caudal: 45 ml/min, 15 mPa (150 Bar), 40 °C; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de Inyección: 0,5 ml de 11 mg/ml en MeOH.

INTERMEDIO I-13

rac-cis-(cis)-2-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-4,4-dimetilciclopentanol



Intermedio I-13A: 3,3-dimetilpentanodioato de dimetilo



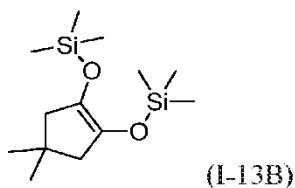
5

10

Se disolvió ácido 3,3-dimetilpentanodioico (4 g, 24,97 mmol) en MeOH (40 ml) enfriado a -5 °C. Se añadió cloruro de tionilo (4 ml, 54,8 mmol) gota a gota. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después metanol se eliminó al vacío a temperatura ambiente y el residuo se disolvió en 50 ml de EtOAc. Se añadieron 50 ml de solución (ac.) NaHCO₃ con agitación. Después de agitar durante 5 minutos, las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar 3,3-dimetilpentanodioato de dimetilo (4,5 g, 23,91 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,66 (6H, s), 2,43 (4H, s), 1,12 (6H, s)

15 Intermedio I-13B:

((4,4-dimetilciclopent-1-en-1,2-diil)bis(oxi))bis(trimetilsilano)



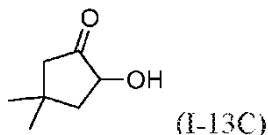
20

25

30

Se dispersó sodio (0,660 g, 28,7 mmol, precortado en piezas pequeñas) en tolueno anhidro (50 ml) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 500 ml. A reflujo, se añadió TMS-Cl (4,07 ml, 31,9 mmol) rápidamente mediante una jeringa. Después se añadió a la reacción I-13A (1 g, 5,31 mmol) en 10 ml de tolueno anhidro durante un periodo de 15 minutos. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Al día siguiente, después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de celite. La torta de filtro se lavó con EtOAc varias veces. Después, la solución orgánica combinada se evaporó en el evaporador rotatorio y el residuo se cargó sobre una columna sobre gel de sílice de 80 gramos. El producto se eluyó con EtOAc al 0-100 %/hexano. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron para dar ((4,4-dimetilciclopent-1-en-1,2-diil)bis(oxi))bis(trimetilsilano) (1,04 g, 3,82 mmol, 71,8 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,07 (5H, s), 1,09 (7H, s), 0,19 (18H, s).

Intermedio I-13C: 2-hidroxi-4,4-dimetilciclopentanona



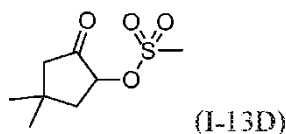
35

40

Se disolvió I-13B (1,04 g, 3,82 mmol) en THF (10 ml) y se añadió solución acuosa de HCl (0,382 ml, 1 M). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. se añadió 1 equiv. de Na₂CO₃ sólido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, la reacción se diluyó añadiendo 30 ml de DCM y 20 ml de agua. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar 2-hidroxi-4,4-dimetilciclopentanona (199 mg, 1,553 mmol, 40,7 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,22-4,34 (1H, m), 2,27 (2H, dt, J=3,36, 1,51 Hz), 2,10 (1H, s), 2,05 (1H, s), 1,20 (3H, s), 1,17 (3H, s).

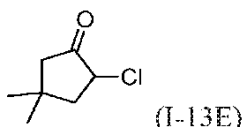
Intermedio I-13D: Metanosulfonato de 4,4-dimetil-2-oxociclopentilo

45



Se añadió Mesil-Cl (0,288 ml, 3,70 mmol) gota a gota en la solución de 2-hidroxi-4,4-dimetilciclopentanona (237 mg, 1,849 mmol) en piridina anhidra (4 ml) enfriada a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. Después, la reacción se diluyó añadiendo 30 ml de DCM y se lavó con agua, HCl 1 N (15 ml x 2) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar metanosulfonato de 4,4-dimetil-2-oxociclopentilo (322 mg, 1,561 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,09 (1H, dd, J=9,68, 9,02 Hz), 3,21 (3H, s), 2,39 (1H, ddd, J=13,15, 8,75, 1,87 Hz), 2,16-2,33 (2H, m), 1,95 (1H, dd, J=12,98, 10,12 Hz), 1,24 (3H, s), 1,16 (3H, s)

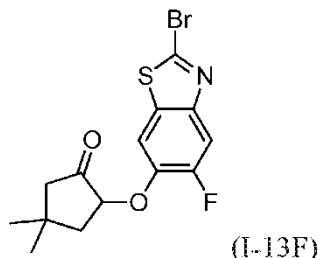
Intermedio I-13E: 2-cloro-4,4-dimetilciclopentanona



Se disolvió metanosulfonato de 4,4-dimetil-2-oxociclopentilo (241 mg, 1,168 mmol) en éter (4 ml). Se añadió cloruro de tetrabutilamonio hidrato (1383 mg, 4,67 mmol). La mezcla se agitó a 2,5 °C durante una noche. Al día siguiente, la reacción se diluyó añadiendo 20 ml de Et₂O y 15 ml de agua. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar 2-cloro-4,4-dimetilciclopentanona (101 mg, 0,689 mmol, 59,0 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,10-4,20 (1H, m), 2,23-2,32 (1H, m), 2,10 (2H, d, J= 3,30 Hz), 1,80 (1H, dd, J=13,42, 10,12 Hz), 1,09 (3H, s), 0,96 (3H, s)

Intermedio I-13F:

2-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-4,4-dimetilciclopentanona



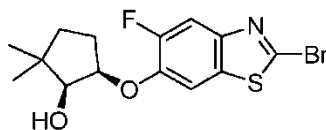
Se mezcló 2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-ol (50 mg, 0,202 mmol) con 2-cloro-4,4-dimetilciclopentanona (100 mg, 0,682 mmol) en DMF anhidra (2 ml). Se añadió K₂CO₃ (111 mg, 0,806 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 5 horas. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se diluyó añadiendo 20 ml de EtOAc y se lavó con 15 ml de agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 24 g, EtOAc al 0-100 %/hexano). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron para dar 2-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-4,4-dimetilciclopentanona (20 mg, 0,056 mmol, 27,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,69 (1H, d, J= 10,78 Hz), 7,56 (1H, d, J= 770 Hz), 4,78 (1H, t, J=8,69 Hz), 2,38 (1H, dd, J=13,31, 8,47 Hz), 2,32 (2H, s), 2,04 (1H, dd, J=13,20, 9,02 Hz), 1,28 (3H, s), 1,19 (3H, s); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -131,80 (1F, s); LC-MS: método H, TR = 1,13 min, MS (ESI) m/z: 358,0 y 360,0 (M+H)⁺.

Intermedio I-13:

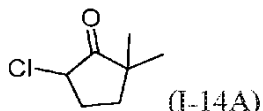
Se obtuvo el intermedio I-13 (20 mg, 0,056 mmol, 100 % de rendimiento) a partir del intermedio I-13F (20 mg, 0,056 mmol) mediante el mismo procedimiento descrito para I-04. LC-MS: método H, TR = 1,13 min, MS (ESI) m/z: 360,0 y 362,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO I-14

rac-cis-5-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-2,2-dimetilciclopentanol



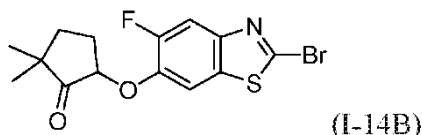
Intermedio I-14A: 5-cloro-2,2-dimetilciclopentanona



A una solución de 2,2-dimetilciclopentanona (1,0 g, 8,92 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C, se le añadió cloruro de sulfurilo (0,797 ml, 9,81 mmol) lentamente. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se diluyó añadiendo 20 ml de DCM y se vertió en 30 ml de solución (ac.) sat. de NaHCO₃/hielo. Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se transfirió a un embudo de decantación. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con 20 ml de solución (ac.) sat. de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar 5-cloro-2,2-dimetilciclopentanona (1,46 g, 9,96 mmol, 112 % de rendimiento) usada en la etapa siguiente sin purificación.

Intermedio I-14B:

5-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-2,2-dimetilciclopentanona



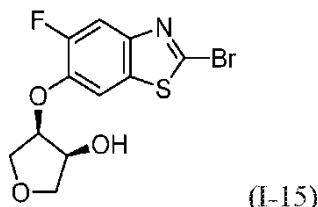
Se produjo I-14B (78 mg, 0,218 mmol, 40,6 % de rendimiento) a partir de I-19 (133 mg, 0,536 mmol) y I-14A (1,4 g, 9,55 mmol) mediante el procedimiento descrito para I-01A. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 9,2, 8,1 Hz, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,21-2,08 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,79 (ddd, J = 13,1, 10,7, 6,7 Hz, 1H), 1,18 (d, J = 4,4 Hz, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -131,71 (s, 1F); LC-MS: método H, TR = 1,12 min, MS (ESI) m/z: 358,0 y 360,0 (M+H)⁺.

Intermedio I-14:

Se produjo I-14 (36 mg, 0,100 mmol, 49,7 % de rendimiento) a partir de I-14B (0,072 g, 0,201 mmol) siguiendo el mismo procedimiento que en I-01. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,95 (1H, d, J = 8,36 Hz), 7,86 (1H, d, J = 11,66 Hz), 4,77-4,84 (1H, m), 4,64 (1H, d, J = 5,94 Hz), 3,70 (1H, t, J = 5,28 Hz), 2,09-2,23 (1H, m), 1,72-1,85 (1H, m), 1,58-1,71 (1H, m), 1,34 (1H, ddd, J = 12,54, 9,24, 6,38 Hz), 1,01 (6H, d, J = 2,42 Hz); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -132,99 (1F, s); LC-MS: método H, TR = 1,12 min, MS (ESI) m/z: 360,0 y 362,0 (M+H)⁺.

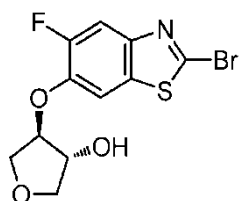
INTERMEDIO I-15

rac-cis-4-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)tetrahidrofuran-3-ol



Intermedio I-15A:

trans-4-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)tetrahidrofuran-3-ol

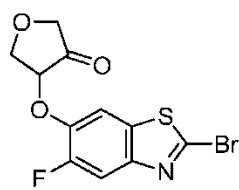


(I-15A)

En un recipiente cargado con una barra de agitación, se mezcló I-19 (300 mg, 1,209 mmol) con carbonato potásico (251 mg, 1,814 mmol) en 3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexano (2 ml, 1,209 mmol)/DMF (1 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. La reacción se diluyó añadiendo 30 ml de EtOAc y 20 ml de agua. Después de la separación, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 24 g, gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexano). La recolección de las fracciones deseadas y la eliminación del disolvente dieron trans-4-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]thiazol-6-yl)oxy)tetrahydrofuran-3-ol (207 mg, 0,619 mmol, 51,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -133,27 (s, 1F); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,30 (s a, 1H), 4,07 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 9,5, 2,0 Hz, 1H); LC-MS: método H, TR = 0,80 min, MS (ESI) m/z: 334,0 y 335,9 (M+H)⁺.

Intermedio I-15B:

4-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]thiazol-6-yl)oxy)dihidrofuran-3(2H)-ona



(I-15B)

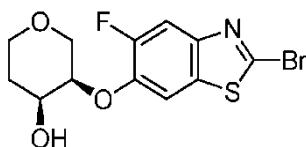
Se suspendió I-15A (202 mg, 0,604 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y se trató con peryodinato de Dess-Martin (385 mg, 0,907 mmol) a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la reacción se diluyó añadiendo 15 ml de DCM y se lavó con solución sat. de Na₂S₂O₃ (ac., 10 ml x 2), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 40 g, EtOAc al 0-100 %/hexano). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se eliminó para dar 4-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]thiazol-6-yl)oxy)dihydrofuran-3(2H)-one (183 mg, 0,551 mmol, 91 % de rendimiento) en forma del producto. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,25 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 9,9, 7,3 Hz, 1H), 4,24-4,08 (m, 2H), 4,03 (dd, J = 9,8, 7,4 Hz, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -133,15 (s, 1F); LC-MS: método H, TR = 0,89 min, MS (ESI) m/z: 331,9 y 334,0 (M+H)⁺.

Intermedio 1-15:

Se produjo I-15 (178 mg, 0,533 mmol, 97 % de rendimiento) a partir de I-15B (182 mg, 0,55 mmol) en forma de un sólido de color blanco, siguiendo el mismo procedimiento descrito para I-01. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,54-4,44 (m, 1H), 4,09 (dd, J = 9,6, 5,6 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 8,7, 5,8 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 9,6, 4,5 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -132,88 (s, 1F); LC-MS: método H, TR = 0,76 min, MS (ESI) m/z: 334,0 y 335,9 (M+H)⁺.

INTERMEDIO I-16

rac-cis-3-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]thiazol-6-yl)oxy)tetrahydro-2H-piran-4-ol



(I-16)

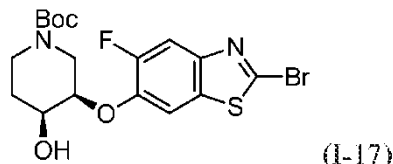
Intermedio 1-16:

Se produjo I-16 a partir de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona disponible en el mercado siguiendo el mismo procedimiento descrito para I-14 para dar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,49 (d,

$J = 7,5$ Hz, 1H), 4,37 (dt, $J = 6,6, 3,3$ Hz, 1H), 4,18 (s a, 1H), 4,03-3,88 (m, 2H), 3,71 (dd, $J = 11,9, 3,3$ Hz, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 2,37 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 1H); RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -131,18 (s, 1F); LC-MS: método H, TR = 0,78 min, MS (ESI) m/z : 348,0 y 349,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

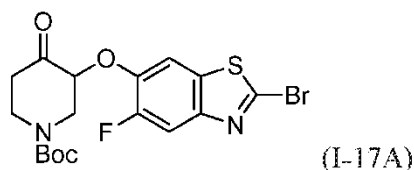
5 INTERMEDIO I-17

rac-3-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de cis-*terc*-butilo



10

Intermedio I-17A: 3-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 15 El 3-cloro-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo disponible en el mercado (565 mg, 2,419 mmol) se mezcló con I-19 (500 mg, 2,016 mmol) en DMF (10 ml). Se añadió K_2CO_3 (836 mg, 6,05 mmol) a la reacción. La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas. Después de enfriar a TA, la reacción se diluyó añadiendo 50 ml de EtOAc y 30 ml de agua. Después de la separación, la capa acuosa se extrajo con 20 ml de EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 40 g, gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexano). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se eliminó para dar 3-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (779 mg, 1,749 mmol, 87 % de rendimiento). LC-MS: método H, TR = 1,1 min, MS (ESI) m/z : 445,0 y 447,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
- 20

25 Intermedio I-17:

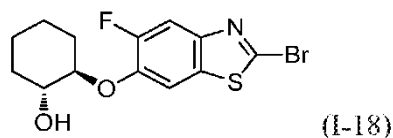
Se disolvió I-17A (779 mg, 1,749 mmol) en THF anhidro (10 ml) y se enfrió a -78 °C en atmósfera de N_2 . Se añadió L-Selectride (1,749 ml, 1,749 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas. Después, la reacción se calentó a TA. Al mismo tiempo, la reacción se interrumpió añadiendo lentamente solución sat. (ac.) de NH_4Cl y se diluyó añadiendo 30 ml de EtOAc. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto (634 mg, 1,4 mmol, 81 % de rendimiento) se usó sin purificación. LC-MS: método H, TR = 1,1 min, MS (ESI) m/z : 447,0 y 449,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

INTERMEDIO I-18

35

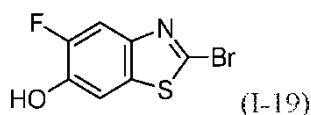
trans-2-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclohexanol



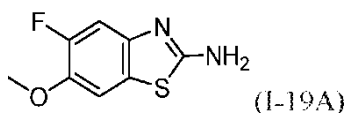
- 40 En DMF (1 ml), se mezcló I-19 (200 mg, 0,806 mmol) con 7-oxabicyclo[4.1.0]heptano (1 ml, 0,806 mmol) y Cs_2CO_3 (315 mg, 0,967 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar a TA, la reacción se diluyó añadiendo 20 ml de EtOAc y 20 ml de agua. Después de la separación, la capa ac. se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (24 g, EtOAc al 0-100 %/hexano). La eliminación del disolvente dio I-18 (35 mg, 0,101 mmol, 12,54 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: método H, TR = 1,00 min, MS (ESI) m/z : 345,9 y 348,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
- 45

INTERMEDIO I-19

50 2-bromo-5-fluorobenzol[d]tiazol-6-ol

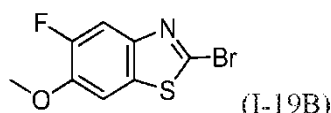


Intermedio I-19A: 5-fluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina



A una solución de 3-fluoro-4-metoxianilina (2,1 g, 14,88 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió tiocianato de amonio (1,472 g, 19,34 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos hasta que se disolvió todo el NH_4SCN , seguido de la adición de tribromuro de benciltrimetilamonio (5,80 g, 14,88 mmol). La solución de reacción cambió inmediatamente a color amarillo y se depositaron muchos sólidos y gradualmente cambió a color blanco con el tiempo. La reacción se agitó durante dos noches. Después la mayoría del disolvente se eliminó en un rotavapor, se añadieron 100 ml de NaHCO_3 sat. a la mezcla y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. El sólido se filtró y se lavó con agua. El sólido recogido se coevaporó dos veces con tolueno para eliminar el agua residual. Después el sólido se secó en un HVAC (alto vacío) para dar el intermedio I-19A (3,16 g, 15,94 mmol, 107 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,51 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,17 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H); RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO-d_6) δ -137,92 (s, 1F); LC-MS: método H, TR = 0,55 min, MS (ESI) m/z : 199,1 (M+H) $^+$.

Intermedio I-19B: 2-bromo-5-fluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol



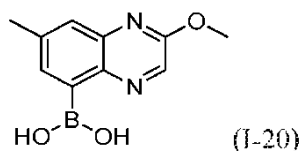
Se añadió nitrito de *tert*-butilo (1,686 g, 16,35 mmol) a bromuro de cobre (II) (3,65 g, 16,35 mmol) en acetonitrilo seco (50 ml) en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió una suspensión de I-19A (2,16 g, 10,9 mmol) en acetonitrilo (40 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La LC/MS indicó una reacción limpia. La reacción se concentró hasta casi sequedad al vacío y se diluyó con EtOAc (100 ml) y 50 ml de HCl (ac.) 0,5 M. Después de la separación, la capa orgánica se lavó con HCl 0,5 N (40 ml x 2), salmuera sat. (30 ml) y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró en el rotavapor para dar el producto en bruto. Este se disolvió en EtOAc (40 ml) y se cargó en seco sobre gel de sílice y se purificó (columna de gel de sílice de 80 g, gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexano). La eliminación del disolvente dio I-19B (1,42 g, 5,42 mmol, 49,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: método H, TR = 0,97 min, MS (ESI) m/z : 262,0, 264,0 (M+H) $^+$.

Intermedio I-19:

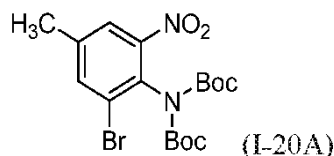
En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, se disolvió I-19B (502 mg, 1,915 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10 ml) a 0 °C. Se añadió tribromuro de boro (5,75 ml, 5,75 mmol) gota a gota a 0 °C cuidadosamente durante 5 minutos. La mayoría de los sólidos precipitaron durante la adición. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, después se agitó durante una noche. Al día siguiente, la reacción se vertió en hielo y se usaron 30 ml de EtOAc para lavar el matraz. La mezcla se agitó durante 10 minutos, las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar I-19 (468 mg, 1,887 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,48 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO-d_6) δ -135,05 (s, 1F); LC-MS: método H, TR = 0,85 min, MS (ESI) m/z : 248,0, 249,9 (M+H) $^+$.

INTERMEDIO I-20

Ácido (2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)borónico

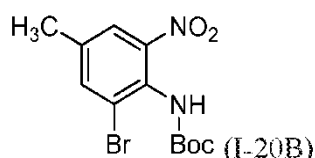


Intermedio 1-20A: N-(2-bromo-4-metil-6-nitrofenil)-N-[(*tert*-butoxi)carbonil]carbamato de *tert*-butilo



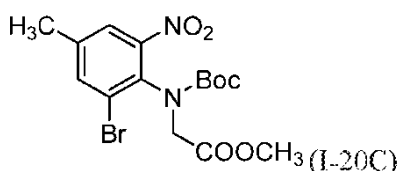
- 5 A una solución de 2-bromo-4-metil-6-nitroanilina (9,6 g, 41,6 mmol) en THF (60 ml) se le añadió DMAP (0,508 g, 4,16 mmol), seguido de Boc₂O (22,67 g, 104 mmol) en forma de un sólido. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío. El producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó sobre un cartucho de gel de sílice de 120 g (2 columnas separadas) que se eluyó con EtOAc al 5 % en hexanos durante 4 min, después un gradiente de 12 min del 5 % al 30 % de EtOAc en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el intermedio I-20A (17,12 g, 39,7 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,80-7,79 (m, 1H), 7,73 (dd, *J* = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,42 (s, 18H); LC-MS: método A, TR = 1,90 min, MS (ESI) *m/z*: 230,0 y 232,0 (M-2 Boc)⁺.

- 15 Intermedio I-20B: (2-bromo-4-metil-6-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo



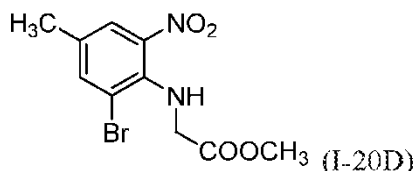
- 20 A una solución del intermedio I-20A (17,1 g, 39,6 mmol) en diclorometano (60 ml) se le añadió TFA (6,11 ml, 79 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico saturado, se extrajo con diclorometano (3 x), se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el intermedio I-20B en forma de un sólido de color amarillo (12,88 g, 88 % de rendimiento): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,51 (s, 9H); LC-MS: método A, TR = 1,53 min, MS (ESI) *m/z*: 231,0 y 233,0 (M-Boc)⁺.

- 25 Intermedio I-20C: 2-((2-bromo-4-metil-6-nitrofenil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)acetato de metilo



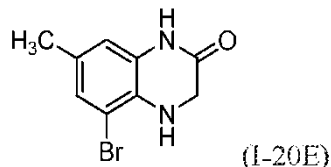
- 30 Se disolvió el intermedio I-20B (12 g, 26,3 mmol) en DMF (80 ml), se enfrió con un baño de hielo. Se añadió Cs₂CO₃ (25,8 g, 79 mmol). La solución de color pardo oscuro se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, después se añadió 2-bromoacetato de metilo (4,37 ml, 47,6 mmol) gota a gota. Después de la adición de bromoacetato de metilo, el color pardo tornó a amarillo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h, se diluyó con EtOAc, se inactivó con agua. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó sobre un cartucho de gel de sílice de 330 g que se eluyó con EtOAc al 5 % en hexanos durante 5 min, después un gradiente de 12 min del 5 % al 50 % de EtOAc en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el intermedio I-20C (15,2 g, 37,7 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. La RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) indicó una mezcla de rotámeros: δ 7,75-7,67 (m, 2H), 4,61-3,97 (m, 2H), 3,76 y 3,69 (s, 3H), 2,48 y 2,43 (s, 3H), 1,55 y 1,37 (s, 9H); LC-MS: método A, TR = 1,70 min, MS (ESI) *m/z*: 303,0 y 305,0 (M-Boc)⁺.

- 45 Intermedio I-20D: 2-((2-bromo-4-metil-6-nitrofenil)amino)acetato de metilo



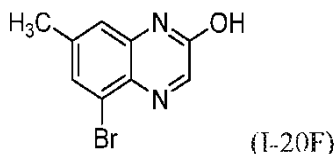
Al intermedio I-20C (15,2 g, 37,7 mmol) se le añadió HCl 4,0 N en dioxano (47,1 ml, 188 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío, se expulsó con EtOAc (2 x) para dar el intermedio I-20D (13,6 g, 40,1 mmol, 106 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,88 (dd, J = 1,9, 0,6 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 1,9, 0,6 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); LC-MS: Método A, TR = 1,94 min, MS (ESI) m/z: 303,1 y 305,1 (M+H)⁺.

Intermedio I-20E: 5-bromo-7-metil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona



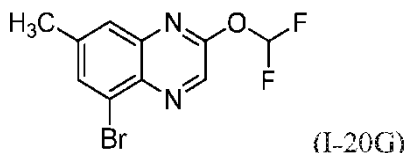
A una solución del intermedio I-20D (13,6 g, 40,1 mmol) en MeOH (100 ml) en un matraz de 1 l enfriado con un baño de agua se le añadió HCl concentrado (13,35 ml, 160 mmol), seguido de cloruro de estaño (II) dihidrato (36,1 g, 160 mmol). La mezcla se agitó a 68 °C durante 2,5 h. El MeOH se eliminó al vacío. El producto en bruto se repartió en agua (100 ml)/EtOAc (200 ml) y el pH se ajustó a neutro con NaOH 4,0 N (aprox. 90 ml). El precipitado de color blanco formado eran partículas muy finas y fue muy difícil eliminarlo por filtración. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación. La capa orgánica se recogió. La acuosa volvió a extraer (2 X 200 ml) con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x) y salmuera (2 x), se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el intermedio I-20E (8,36 g, 34,7 mmol, 87 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,37 (s, 1H), 6,87 (dd, J = 1,8, 0,7 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 1,1, 0,6 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,76 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 1,66 min, MS (ESI) m/z: 241,0 y 243,0 (M+H)⁺.

Intermedio I-20F: 5-bromo-7-metilquinoxalin-2-ol



A una suspensión del Intermedio I-20E (6,7 g, 27,8 mmol) en MeOH (50 ml) en un matraz de 1 l se le añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (28,4 ml, 278 mmol), seguido de NaOH 4,0 N (20,84 ml, 83 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, después se calentó suavemente a 60 °C. Después de 15 min de calentamiento, la mezcla de reacción se volvió fuertemente exotérmica, lo que sugiere un inicio de la mezcla de reacción. El baño de calentamiento se retiró y la agitación continuó durante 30 min hasta que la mezcla se volvió completamente transparente. Después de enfriar a temperatura ambiente con un baño de agua, el MeOH se eliminó al vacío. La mezcla se neutralizó después con HCl 2,0 N (un pH de 2-3) y se enfrió con hielo. El precipitado formado se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó al vacío al aire durante 1,0 h and después al vacío a 60 °C durante 2,0 h y a alto vacío para dar el intermedio I-20F (6,55 g, 27,4 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,52 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,49 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 2,40 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 1,62 min, MS (ESI) m/z: 239,0 y 241,0 (M+H)⁺.

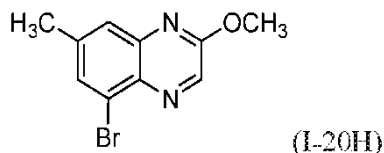
Intermedio I-20G: 5-bromo-2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalina



Una mezcla del intermedio I-20F (7,4 g, 26,9 mmol) y carbonato potásico (18,56 g, 134 mmol) en DMF (120 ml) se calentó a 100 °C durante 5 min. Se añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (16,40 g, 107,6 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a 100 °C durante 10 min. La mezcla cambió de suspensión de color amarillo a pardo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc (3 X). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo/tolueno y se purificó con una columna ISCO de 330 g eluyendo con diclorometano al 5 % en hexanos durante 3 min, después DCM al 5-70 %/hexanos durante 40 min (12 min de tiempo de gradiente). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron para dar el intermedio I-20G (6,0 g, 20,76 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. RMN

¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,63 (t, *J*_{HF} = 71,80 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H); RMN ¹⁹F (471 MHz, CDCl₃) δ -89,82 (s, 2F); LC-MS: método A, TR = 2,09 min, MS (ESI) *m/z*: 289,0 y 291,0 (M+H)⁺.

5 Intermedio I-20H: 5-bromo-2-metoxi-7-metilquinoxalina



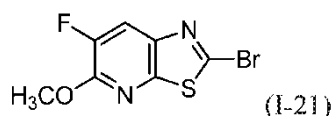
10 Al intermedio I-20G (3,13 g, 10,83 mmol) disuelto en THF (20 ml) y MeOH (15 ml) a temperatura ambiente se le añadió metóxido sódico 4,3 M en MeOH (7,55 ml, 32,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El metanol se eliminó al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se inactivó con HCl 0,5 N (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó y se concentró para dar el intermedio I-20H (2,7 g, 10,67 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 1,8, 1,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,53 (s, 3H); LC-MS: Método A, del 30 al 100 % de B. TR = 1,71 min, MS (ESI) *m/z*: 253,0 y 255,0 (M+H)⁺.

Intermedio I-20:

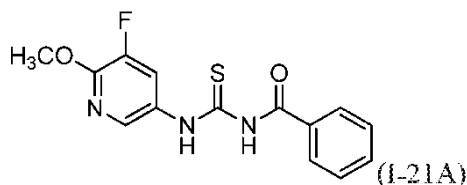
20 En un tubo cerrado herméticamente cargado con una barra de agitación, se mezclaron I-20H (2,54 g, 10,04 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (5,10 g, 20,07 mmol) y acetato potásico (1,970 g, 20,07 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml). Después de desgasificar burbujeando N₂ durante 10 minutos, se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,410 g, 0,502 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 120 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó añadiendo 20 ml de EtOAc, seguido de 25 100 ml de solución (ac.) sat. de NH₄Cl. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, el sólido precipitado se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de agua. Después, la torta de filtro se recogió y se liofilizó para dar I-20 (1,85 g, 8,49 mmol, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color gris. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,41 (s, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,49 (s a, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,88 min, MS (ESI) *m/z*: 218,8 (M+H)⁺.

30 INTERMEDIO I-21

2-bromo-6-fluoro-5-metoxitiazolo[5,4-b]piridina

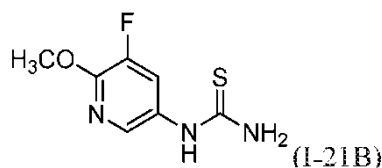


Intermedio I-21A: N-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)carbamtioil)benzamida



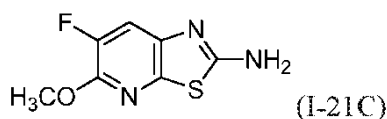
40 A una solución de 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (0,100 g, 0,704 mmol) en acetona (1 ml) se le añadió gota a gota isotiocianato de benzilo (0,104 ml, 0,774 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el intermedio I-21A (0,215 g, 0,704 mmol, 100 % de rendimiento): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,48 (s a, 1H), 9,12 (s a, 1H), 8,06 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 10,8, 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 4,06 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,18 min, MS (ESI) *m/z*: 306,1 (M+H)⁺.

50 Intermedio I-21B; 1-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)tiourea



A una solución del intermedio I-21A (0,215 g, 0,704 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió gota a gota metóxido sódico (0,5 M en MeOH) (2,112 ml, 1,056 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O y el sólido se recogió para producir el intermedio I-21 B (0,09 g, 0,447 mmol, 63,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: método H, TR = 0,81 min, MS (ESI) m/z: 202,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (s a, 2H), 7,32 (s, 1H), 4,03 (s, 3H).

Intermedio I-21C: 6-fluoro-5-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-2-amina



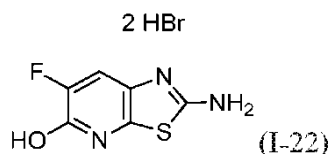
A una solución del intermedio I-21B (0,078 g, 0,338 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió tribromuro de benciltrimetilamonio (0,151 g, 0,388 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa usando el método A para producir el intermedio I-21C (0,028 g, 0,141 mmol, 36,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (s a, 2H), 7,59 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H) LC-MS: método H, TR = 0,84 min, MS (ESI) m/z: 200,1 (M+H)⁺.

Intermedio I-21:

Se disolvieron bromuro de cobre (II) (0,055 g, 0,247 mmol) y nitrito de t-butilo (0,029 ml, 0,247 mmol) en MeCN (0,582 ml) y se dejó en agitación 10 minutos. Se disolvió el intermedio I-21C (0,029 g, 0,146 mmol) en MeCN (0,873 ml) y se añadió la solución de cobre. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, solución acuosa saturada de NaHCO₃, después salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir el intermedio I-21 (0,035 g, 0,133 mmol, 91 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,23 min, MS (ESI) m/z: 263,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO I-22

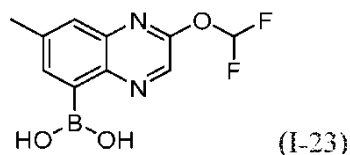
2-amino-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-ol, 2 bromhidrato



Se disolvió el intermedio I-21C (0,500 g, 2,510 mmol) en HBr en ácido acético (1,704 ml, 15,06 mmol) y la reacción se agitó a 130 °C durante 3 h. La reacción se concentró a presión reducida para producir el intermedio I-22 (0,422 g, 1,216 mmol, 48,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,67 (d, J = 9,7 Hz, 1H). LC-MS: método H, TR = 0,44 min, MS (ESI) m/z: 186,1 (M+H)⁺.

INTERMEDIO I-23

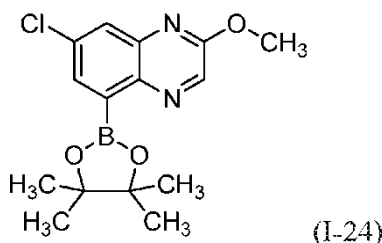
Ácido 2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)borónico



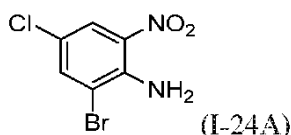
Una mezcla del intermedio I-20G (3,85 g, 13,32 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (5,07 g, 19,98 mmol), acetato potásico (3,27 g, 33,3 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (0,435 g, 0,533 mmol) en dioxano (60 ml) se desgasificó burbujeando argón durante 10 min en un recipiente a presión. El recipiente a presión se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua, se diluyó con EtOAc, se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite húmedo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargando en tolueno, del 5 % al 100 % de EtOAc (que contenía MeOH al 1 %) en hexano durante 20 min usando un cartucho de gel de sílice de 120 g). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir 2,5 g de producto en bruto. El producto en bruto se trituró con acetonitrilo. El precipitado se recogió por filtración para dar 1,0 g del producto deseado. El filtrado se evaporó y se purificó por HPLC preparativa equipada con una columna C18 Phenomenex Luna AXIA (30 mm x 75 cm, 5 m) con el detector UV ajustado a 220 nm. La separación se realizó usando un método en gradiente: 30-100 % de B en 10 min; después 100 % de B en 2 min con un caudal de 40 ml/min. El disolvente B es acetonitrilo al 90 %-agua al 10 %-TFA al 0,1 % y el disolvente A es acetonitrilo al 10 %-agua al 90 %-TFA al 0,1 %. TR = 6 min. Las fracciones deseadas se pusieron en un speedvac durante una noche para eliminar el disolvente, después se liofilizaron para dar 1,0 g más de producto. El producto se combinó para dar el intermedio I-23 (2,0 g, 7,87 mmol, 59,1 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,04 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,86 (t, J_{HF} = 71,6 Hz, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 2,57 (s, 3H); LC-MS: método H, TR = 0,80 min, MS (ESI) m/z: 225,00 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 1-24

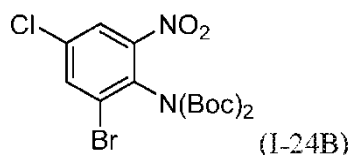
7-cloro-2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalina



Intermedio I-24A: 2-bromo-4-cloro-6-nitroanilina



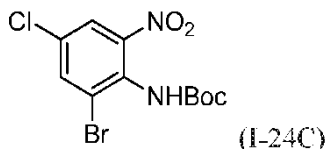
Una solución de 4-cloro-2-nitroanilina (10 g, 57,9 mmol) en ácido acético (50 ml) se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Se añadió bromo (3,28 ml, 63,7 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se vertió en agua enfriada con hielo. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua varias veces. La torta de filtro se volvió a disolver en EtOAc, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (14,66 g, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,27 (s, 2H); LC-MS: método H, TR = 1,15 min, MS (ESI) m/z: 250,9 y 252,9 (M+H)⁺.

Intermedio I-24B: N-(2-bromo-4-cloro-6-nitrofenil)-N-[(*tert*-butoxi)carbonil]carbamato de *tert*-butilo

En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, Se disolvió el intermedio I-24A (5 g, 19,88 mmol) en THF (30 ml). Se añadió DMAP (0,243 g, 1,988 mmol), seguido de dicarbonato de di-*tert*-butilo (11,54 ml, 49,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después el disolvente se eliminó en un rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 120 g eluyendo con EtOAc al 0-100 %/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color

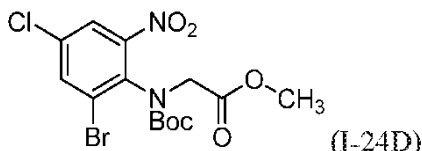
blanco (8,2 g, 18,1 mmol, 91 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,97 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 1,42 (s, 18H); LC-MS: método H, TR = 1,04 min, MS (ESI) m/z : 250,9 y 252,9 ($\text{M}+\text{H}-2\text{Boc}$) $^+$.

Intermedio I-24C: (2-bromo-4-cloro-6-nitrofenil)carbamato de *terc*-butilo



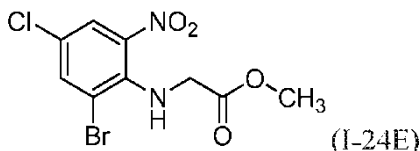
A una solución del intermedio I-24B (8,2 g, 18,15 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió TFA (2,80 ml, 36,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió NaHCO_3 saturado (ac. 30 ml) a la mezcla. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 2). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6,32 g, 18,0 mmol, 99 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,45 (s a, 1H), 8,24 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 1,43 (s a, 9H); LC-MS: método H, TR = 0,82 min, MS (ESI) m/z : 250,9 y 252,9 ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$) $^+$.

Intermedio I-24D: 2-((2-bromo-4-metil-6-nitrofenil)amino)acetato de metilo



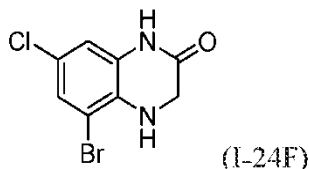
A una solución del intermedio I-24C (6,32 g, 18,0 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (14,64 g, 44,9 mmol). Se añadió 2-bromoacetato de metilo (5,50 g, 36,0 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de EtOAc y 50 ml de agua. Después de la separación, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 120 g, eluyendo con EtOAc al 0-50 %/hex) para dar el compuesto del título (7,55 g, 17,8 mmol, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92-7,81 (m, 2H), 4,58 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,38 (s, 9H); LC-MS: método H, TR = 1,23 min, MS (ESI) m/z : 366,9 y 368,9 ($\text{M}+\text{H}-56$) $^+$.

Intermedio I-24E: 2-((2-bromo-4-cloro-6-nitrofenil)amino)acetato de metilo, sal TFA



Se disolvió el intermedio I-24D (5,6 g, 13,22 mmol) en DCM (30 ml) y se trató con TFA (10,18 ml, 132 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, el disolvente se retiró y el producto en bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación. LC-MS: método H, TR = 1,22 min, MS (ESI) m/z : 323,0 y 324,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

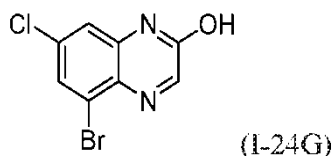
Intermedio I-24F: 5-bromo-7-cloro-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona



En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, se disolvió el intermedio I-24E (6,0 g, 18,55 mmol) en MeOH (60 ml) y se añadió HCl concentrado (4,64 ml, 55,6 mmol), seguido de SnCl_2 (14,07 g, 74,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. Al día siguiente, después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron otros 2 equivalentes de SnCl_2 a la mezcla de reacción. Después de 2 h a 60 °C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente; el precipitado se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de MeOH y se secó para dar un sólido de color blanco en forma del producto deseado. El filtrado se concentró en un rotavapor y después se repartió entre 150 ml de EtOAc y 30 ml de agua. A continuación, se añadió NaOH 4 M (ac.)

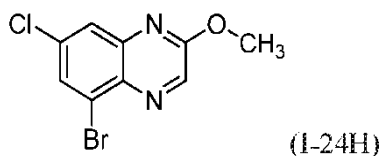
para ajustar el pH a 12. El sólido se filtró en un lecho de celite y la torta de filtro se lavó con EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ (ac.) saturado, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar más producto. La combinación del material dio 5-bromo-7-cloro-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (3,55 g, 13,58 mmol, 73,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,85-6,66 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 3,82 (d, J = 2,0 Hz, 2H); LC-MS: método H, TR = 1,02 min, MS (ESI) m/z: 261,0 y 263,0 (M+H)⁺.

Intermedio I-24G: 5-bromo-7-cloroquinoxalin-2-ol



En un matraz de fondo redondo de 1 l cargado con una barra de agitación, se suspendió el intermedio I-24F (3,84 g, 14,7 mmol) en MeOH (50 ml) y se añadió H₂O₂ (15,00 ml, 147 mmol, 30 % en agua), seguido de NaOH 4 N (11,01 ml, 44,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se calentó a 60 °C durante 15 minutos. El calentamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se añadieron otros 5 ml de H₂O₂ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró en un rotavapor. La mezcla residual se enfrió en un baño de hielo y se añadió HCl 6 N para ajustar el valor del pH a 2-3, seguido de 200 ml de EtOAc. Después de agitar y separar, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente al vacío dio el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. (2,51 g, 9,70 mmol, 66 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 12,63 (s a, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H); LC-MS: método H, TR = 1,01 min, MS (ESI) m/z: 258,9 y 260,9 (M+H)⁺.

Intermedio I-24H: 5-bromo-7-cloro-2-metoxiquinoxalina



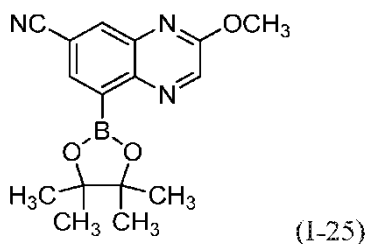
En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, se suspendió el intermedio I-24G (1,60 g, 6,17 mmol) en POCl₃ (10 ml, 107 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. El exceso de POCl₃ se eliminó en un rotavapor y el residuo se secó al vacío durante 30 minutos para dar un sólido de color pardo. Este sólido de color pardo se suspendió en MeOH (30 ml) y se añadió K₂CO₃ anhidro (1,704 g, 12,33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se sometió a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó en un rotavapor. El residuo se disolvió en 100 ml de EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 80 g, EtOAc al 0-50 %/hexano) para dar el intermedio I-24H (1,02 g, 3,73 mmol, 60,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,53 (s, 1H), 7,87-7,83 (m, 2H), 4,12 (s, 3H); LC-MS: método J, TR = 0,96 min, MS (ESI) m/z: 273,0 y 275,0 (M+H)⁺.

Intermedio I-24:

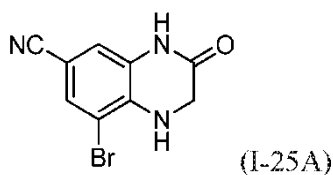
En un recipiente de microondas cargado con una barra de agitación, El intermedio I-24H (330 mg, 1,207 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (460 mg, 1,810 mmol) y acetato potásico (296 mg, 3,02 mmol) se mezclaron con 1,4-dioxano (10 ml). Después de desgasificar burbujando N₂ durante 10 minutos, se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (49,3 mg, 0,060 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó por microondas a 120 °C durante 60 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó añadiendo 40 ml de EtOAc y 30 ml de agua. Después de la separación, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 40 g, gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexano en 10 minutos, 100 % de EtOAc durante 10 minutos) para dar el intermedio I-24 en forma de un sólido de color amarillo. (293 mg, 76 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,53 (s, 1H), 7,92-7,85 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 1,45 (s, 12H); LC-MS: método H, TR = 1,09 min, MS (ESI) m/z: 239,1 (M+H-82)⁺.

INTERMEDIO I-25

3-metoxi-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalin-6-carbonitrilo

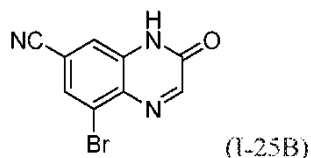


Intermedio I-25A: 8-bromo-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-carbonitrilo



Se sintetizó el intermedio I-25A a partir de 4-amino-3-nitrobenzonitrilo mediante la ruta descrita para el intermedio I-24. LC-MS: método I, TR = 0,94 min, MS (ESI) m/z : 252,0 y 253,9 (M+H)⁺.

Intermedio I-25B: 8-bromo-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-6-carbonitrilo



En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, se suspendió el intermedio I-25A (394 mg, 1,563 mmol) en DMF (10 ml) y se añadió dióxido de manganeso (1359 mg, 15,63 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. La LC/MS mostró que quedaba material de partida. Se añadieron otros 10 equivalentes de dióxido de manganeso (1359 mg, 15,63 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, el sólido se filtró y el disolvente se eliminó en un rotavapor y se secó en un HVAC para dar el compuesto del título (100 mg, 0,400 mmol, 25,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H); LC-MS: método A, TR = 2,42 min, MS (ESI) m/z : 248,0 y 250,0 (M+H)⁺.

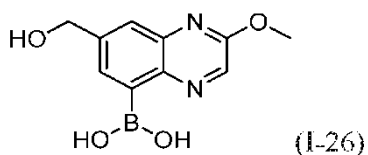
Intermedio I-25:

El intermedio I-25 se sintetizó en dos etapas a partir del intermedio I-25B mediante la ruta descrita para el intermedio

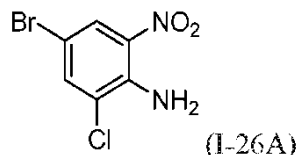
I-24. LC-MS: método A, TR = 0,97 min, MS (ESI) m/z : 230,1 (M+H)⁺ de ácido borónico.

INTERMEDIO I-26

Ácido (7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)borónico

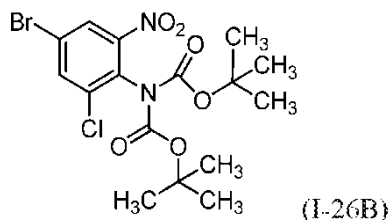


Intermedio I-26A: 4-bromo-2-cloro-6-nitroanilina



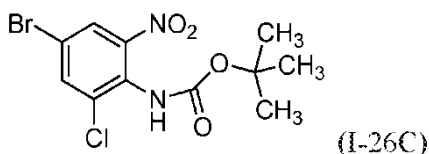
Una mezcla de 4-bromo-2-nitroanilina (10,82 g, 49,9 mmol) y NCS (8,32 g, 62,3 mmol) en DMF (100 ml) se calentó a 100 °C durante 1h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se vertió en agua enfriada con hielo. El precipitado de color amarillo se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se disolvió en diclorometano (100 ml) y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (11,54 g, 45,9 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,57 (s a, 2H).

Intermedio I-26B: N-(4-bromo-2-cloro-6-nitrofenil)-N-[(*tert*-butoxi)carbonil]carbamato de *tert*-butilo



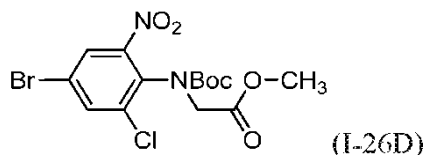
Se produjo el intermedio I-26B (11,75 g, 87%) en forma de un sólido de color amarillo a partir del intermedio I-26A (7,52 g, 29,9 mmol) mediante el mismo procedimiento que el del intermedio I-20A. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 1,42 (s, 18H).

Intermedio I-26C: (4-bromo-2-cloro-6-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo



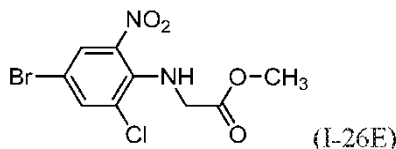
Se produjo el intermedio I-26C (5,2 g, 14,8 mmol, 98 %) en forma de un sólido ceroso de color pardo a partir del intermedio I-26B (6,8 g, 15,0 mmol) mediante el mismo procedimiento que en el intermedio I-20B. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,92 (s a, 1H), 1,50 (s, 9H).

Intermedio I-26D: 2-((4-bromo-2-cloro-6-nitrofenil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)acetato de metilo



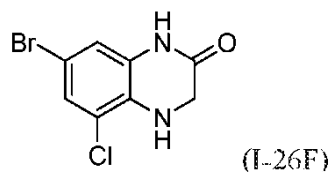
Se produjo el intermedio I-26D (5,4 g, 12,8 mmol, 87 %) en forma de un aceite de color amarillo a partir del intermedio I-26C (5,2 g, 14,8 mmol) mediante el mismo procedimiento que en el intermedio I-20C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 4,49 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 4,07 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 3,71-3,67 (m, 3H), 1,37 (s, 9H); LC-MS: método H, TR = 1,04 min, MS (ESI) m/z : 323,0 y 325,0 ($\text{M}+\text{H}-100$) $^+$.

Intermedio I-26E: 2-((4-bromo-2-cloro-6-nitrofenil)amino)acetato de metilo



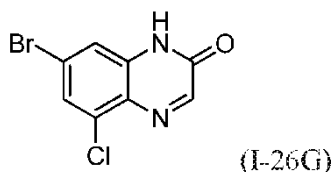
Se produjo el intermedio I-26E (4,15 g, 12,8 mmol, 100 %) en forma de un aceite de color pardo a partir del intermedio I-26D (5,44 g, 12,8 mmol) mediante el mismo procedimiento que el del intermedio I-20D. LC-MS: método H, TR = 1,0 min, MS (ESI) m/z : 323,1 y 325,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio I-26F: 7-bromo-5-cloro-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona



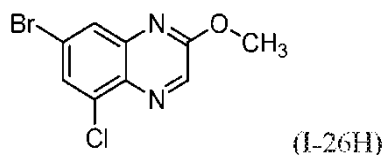
Se produjo el intermedio I-26F (3,02 g, 11,55 mmol, 73 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del intermedio I-26E (5,1 g, 15,8 mmol) mediante el mismo procedimiento que el del intermedio I-20E. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,54 (s, 1H), 7,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,82 (d, J = 1,8 Hz, 2H); LC-MS: método H, TR = 0,84 min, MS (ESI) m/z : 261,0 y 263,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Intermedio I-26G: 7-bromo-5-cloroquinoxalin-2(1H)-ona



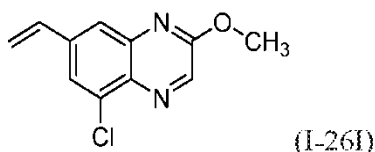
Se produjo el intermedio I-26G (3,40 g, 13,10 mmol, 70 %) en forma de un sólido de color blanquecino a partir del intermedio I-26F (4,85 g, 18,5 mmol) mediante el mismo procedimiento que el del intermedio I-20E. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,21 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H); LC-MS: método H, TR = 1,08 min, MS (ESI) m/z : 259,1 y 261,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio I-26H: 7-bromo-5-cloro-2-metoxiquinoxalina



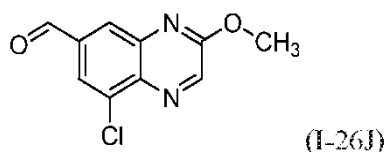
Se produjo el intermedio I-26H (2,13 g, 7,79 mmol, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir del intermedio I-26G (2,34 g, 9,02 mmol) mediante el mismo procedimiento que el del intermedio I-20H. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H); LC-MS: método H, TR = 1,07 min, MS (ESI) m/z : 273,1 y 275,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio I-26I: 5-cloro-2-metoxi-7-vinilquinoxalina



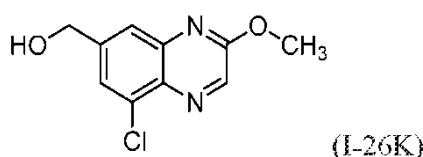
A un recipiente cargado con una barra de agitación se le añadió el intermedio I-26H (0,7 g, 2,56 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (0,377 g, 2,82 mmol), carbonato de cesio (1,668 g, 5,12 mmol), (s)-2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftaleno (0,159 g, 0,256 mmol) y diacetoxipaladio (0,029 g, 0,128 mmol). Después de aplicar vacío y rellenar con N_2 3 veces, se añadió DMF (10 ml) y se burbujeó N_2 a través de la solución durante 10 minutos. El recipiente se cerró herméticamente, se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se calentó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 60 ml de EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/hexano en 12 minutos, EtOAc al 50-100 %/hexano en 6 minutos, columna de gel de sílice de 40 g) para dar el compuesto del título (470 mg, 2,130 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,51 (s, 1H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 17,5, 10,9 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H); LC-MS: método H, TR = 1,02 min, MS (ESI) m/z : 221,1.

Intermedio I-26J: 8-cloro-3-metoxiquinoxalin-6-carbaldehído



En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, Se disolvió el intermedio I-26I (470 mg, 2,130 mmol) en THF (20 ml)/agua (6 ml) y se trató con peryodato sódico (1367 mg, 6,39 mmol) y tetraóxido de osmio (4 % en peso en agua) (0,271 ml, 0,043 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después la mezcla de reacción se diluyó añadiendo 40 ml de EtOAc y 20 ml de agua. La fase orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ saturado (ac., 3x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró en un rotavapor para dar el compuesto del título (457 mg, 2,053 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,17 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,17 (s, 3H); LC-MS: método H, TR = 0,88 min, MS (ESI) m/z: 223,2.

Intermedio I-26K: (8-cloro-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol



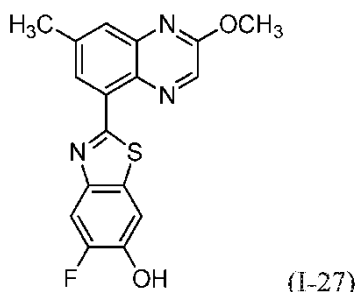
En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, se disolvió el intermedio I-26J (421 mg, 1,89 mmol) en tolueno (10 ml) y se mezcló con triacetoxiborohidruro sódico (882 mg, 4,16 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó en un rotavapor. El residuo se disolvió en 30 ml de EtOAc y 20 ml de agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en un rotavapor para dar el compuesto del título (0,415 g, 1,847 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 1,94 (s, 1H); LC-MS: método H, TR = 0,75 min, MS (ESI) m/z: 225,2.

Intermedio I-26:

Se cargó un tubo de microondas con Pd₂(dba)₃ (48,9 mg, 0,053 mmol), X-Phos (102 mg, 0,214 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (814 mg, 3,21 mmol) y acetato potásico (315 mg, 3,21 mmol). El tubo se tapó y después se evacuó y se volvió a rellenar con argón 3 veces. Se añadió el intermedio I-26K (240 mg, 1,068 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) mediante una jeringa, seguido de aclarado de la mezcla de reacción con N₂ durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C en un reactor de microondas durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (40 g gel de sílice, EtOAc al 0-100 %, después MeOH al 0-10 %/DCM) para dar el intermedio I-26 (121 mg, 0,517 mmol, 48,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color gris. LC-MS: método H, TR = 0,75 min, MS (ESI) m/z: 235,2.

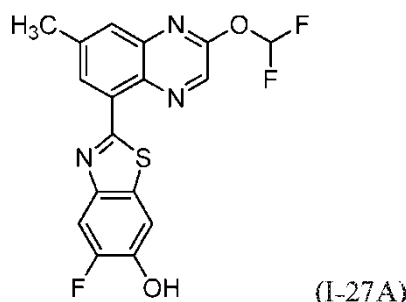
INTERMEDIO I-27

5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-ol



Intermedio I-27A:

2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-ol



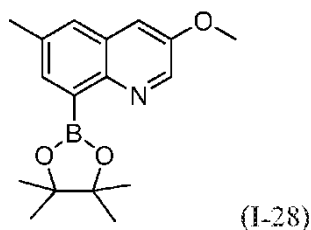
Se cargó un recipiente de microondas con el intermedio I-23 (80 mg, 0,314 mmol), el intermedio I-19 (65 mg, 0,262 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (17,12 mg, 0,021 mmol). Una mezcla disolvente de tolueno (1638 μ l), EtOH (546 μ l) y Na_2CO_3 2,0 M (197 μ l, 0,393 mmol) se añadió después y la solución resultante se roció con argón durante 10 min antes de cerrarla herméticamente y después se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con EtOAc y se filtró sobre celite antes de concentrarla y purificarla por ISCO (24 g, EtOAc al 0-100 %/hexanos, 16 min) para proporcionar el intermedio 1-27A (95 mg, 0,252 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo oscuro. RMN ^1H (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO-d}$) δ 8,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,84 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (t, J = 71,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,06 min, MS (ESI) m/z : 378,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio I-27:

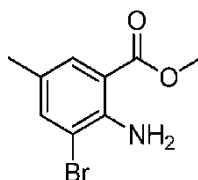
A una solución del intermedio I-27A (20 mg, 0,053 mmol) en THF (1 ml) se le añadió una solución 0,5 M de NaOMe en MeOH (0,530 ml, 0,265 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con HCl 1,0 N. La fase orgánica se extrajo, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio I-27 (18 mg, 0,053 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. Este material se usó sin más purificación. LC-MS: método H, TR = 1,08 min, MS (ESI) m/z : 342,2 (MH) $^+$. RMN ^1H (400 MHz, THF) δ 8,95 (s a, 1H), 8,70 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,80-7,67 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

INTERMEDIO 1-28

3-metoxi-6-metil-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina

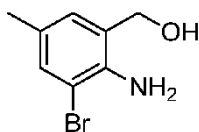


Intermedio I-28A: 2-amino-3-bromo-5-metilbenzoato de metilo



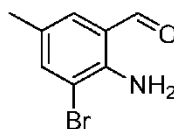
Se disolvió ácido 2-amino-3-bromo-5-metilbenzoico (3,8 g, 16,5 mmol) en MeOH (33,0 ml). Se añadió cloruro de tionilo (3,62 ml, 49,6 mmol) cuidadosamente gota a gota y la reacción se calentó a 65 °C. Después de agitar durante 8 días, la reacción se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió de nuevo en EtOAc, se lavó con NaOH 1 N, agua, después salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el intermedio I-28A (3,38 g, 13,9 mmol, 84%) en forma de un aceite de color naranja: RMN ^1H (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO-d}$) δ 7,66 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,14 (s a, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,22 (s, 3H); LC-MS: método H, TR = 1,18 min, MS (ESI) m/z : 244/246 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio I-28B: (2-amino-3-bromo-5-metilfenil)metanol



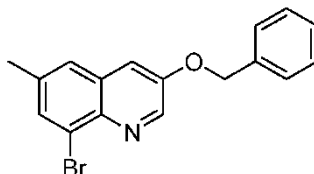
Se disolvió el intermedio I-28A (3,38 g, 13,8 mmol) en THF (46,2 ml). Se añadió borohidruro de litio (0,603 g, 27,7 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C. Después de 1 hora, la reacción se diluyó con agua y se agitó durante 30 minutos. No se disolvió todo el borohidruro de litio, por lo que se añadió HCl concentrado cuidadosamente para acelerar el proceso de inactivación. La reacción se extrajo después tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el intermedio I-28B (2,85 g, 13,2 mmol, 95 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,23 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,53 (s a, 2H), 2,22 (s, 3H); LC-MS: método H, TR = 1,00 min, MS (ESI) m/z: 216/218 (M+H)⁺

Intermedio I-28C: 2-amino-3-bromo-5-metilbenzaldehído



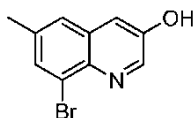
Se disolvió el intermedio I-28B (2,85 g, 13,2 mmol) en CHCl₃ (88 ml). Se añadió dióxido de manganeso (6,88 g, 79 mmol) y la reacción se calentó a 40 °C. Después de calentar durante una noche, la reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío para dar el intermedio I-28C (2,72 g, 12,7 mmol, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,78 (s, 1H), 7,47 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 6,49 (s a, 2H), 2,28 (s, 3H); LC-MS: método H, TR = 1,26 min, MS (ESI) m/z: 214/216 (M+H)⁺

Intermedio I-28D: 3-(benciloxi)-8-bromo-6-metilquinolina



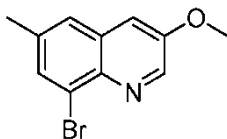
El intermedio I-28C (2,72 g, 12,7 mmol), 2-(benciloxi)acetaldehído (1,91 g, 12,7 mmol) y metóxido sódico (0,5 M en MeOH, 28,0 ml, 13,98 mmol) se disolvieron en MeOH (50,8 ml) y se calentaron a reflujo. Después de calentar durante una noche, la reacción se diluyó con NH₄Cl saturado, se concentró parcialmente al vacío y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ISCO, columna de gel de sílice de 220 g, gradiente de 41 minutos del 0 al 40 % de EtOAc en hexanos) para dar el intermedio I-28D (1,86 g, 5,67 mmol, 45 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,79 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,39-7,33 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 2,49 (s, 3H); LC-MS: método H, TR = 1,22 min, MS (ESI) m/z: 328/330 (M+H)⁺

Intermedio I-28E: 8-bromo-6-metilquinolin-3-ol



Se disolvieron el intermedio I-28D (1,86 g, 5,67 mmol) y pentametilbenceno (5,88 g, 39,7 mmol) en DCM (113 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió tricloruro de boro (1 M en heptano, 14,7 ml, 14,7 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, la reacción se diluyó con hexanos y HCl 1 N y se dejó en agitación durante 1 hora. La capa acuosa aún contenía producto según la LC/MS. La capa acuosa se neutralizó con NaOH hasta aproximadamente pH 7 y se formaron cantidades copiosas de precipitado. El precipitado se recogió por filtración por succión para dar el intermedio I-28E (829 mg, 3,48 mmol, 62 %) en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,50 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H); LC-MS: método H, TR = 0,82 min, MS (ESI) m/z: 238/240 (M+H)⁺

Intermedio I-28F: 8-bromo-3-metoxi-6-metilquinolina



El intermedio I-28E (200 mg, 0,728 mmol), K_2CO_3 (302 mg, 2,18 mmol) y yoduro de metilo (91 μ l, 1,46 mmol) se disolvieron en acetona (7,29 ml) y se calentaron a 50 °C en un tubo sellado. Después de calentar durante una noche, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el intermedio I-28F (207 mg, 0,82 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,71 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,29 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,50 (s, 3H); LC-MS: método H, TR = 1,06 min, MS (ESI) m/z : 252/254 ($M+H$)⁺

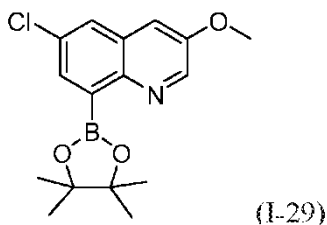
Intermedio I-28:

El intermedio I-28F (183 mg, 0,726 mmol), bispinacolatodiboro (369 mg, 1,45 mmol), acetato potásico (178 mg, 1,82 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (47,4 mg, 0,058 mmol) se almacenaron en un HIVAC durante 15 minutos, después se disolvieron en 1,4-dioxano seco (7,26 ml) y se desgasificaron durante 15 minutos burbujeando con argón. La reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 40 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ISCO, columna de gel de sílice de 24 g, 19 minutos de gradiente del 0 al 100 % de EtOAc en DCM, después del 0 al 20 % de MeOH en DCM) para dar el intermedio I-28 (108 mg, 0,36 mmol, 50 %) en forma de un sólido de color pardo: LC-MS: método H, TR = 0,80 min, MS (ESI) m/z : 218,0 (ácido borónico observado, $M+H$)⁺

INTERMEDIO I-29

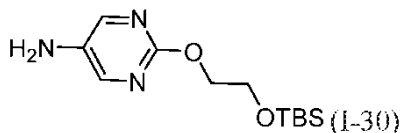
6-cloro-3-metoxi-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina

Se produjo el intermedio I-29 a partir de 2-amino-5-clorobenzoato de metilo mediante el procedimiento descrito para Intermedio I-28. LC-MS: método H, TR = 0,84 min, MS (ESI) m/z : 238,0 (ácido borónico observado, $M+H$)⁺

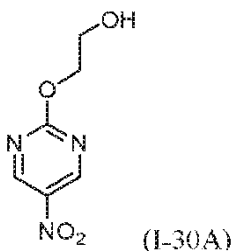


INTERMEDIO I-30

2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)pirimidin-5-amina



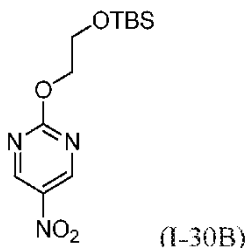
Intermedio I-30A: 2-((5-nitropirimidin-2-il)oxi)etanol



Se mezcló 2-cloro-5-nitropirimidina (1 g, 6,27 mmol) con etilenglicol (8 ml, 143 mmol) y se añadió DIEA (3,28 ml,

18,81 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 20 minutos y después se vertió en 30 ml de agua enfriada con hielo. Se añadieron 40 ml de EtOAc a la mezcla, seguido de 20 ml de HCl ac. 1 N. Se usó EtOAc (30 ml x 3) para extraer la capa ac. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar I-30A con rendimiento cuantitativo en forma de un aceite de color amarillo. El producto se usó más adelante sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,33 (s, 2H), 4,73-4,51 (m, 2H), 4,08-3,96 (m, 2H), 2,41 (s a, 1H).

Intermedio I-30B: 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi-5-nitropirimidina



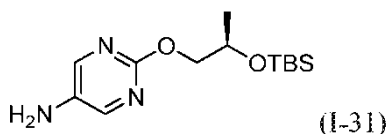
Se mezcló I-30A (1,23 g, 6,64 mmol) con *tert*-butilclorodimetilsilano (2,003 g, 13,29 mmol) en DCM (20 ml). Se añadió imidazol (0,905 g, 13,29 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se eliminó por filtración y la torta de filtro se lavó con una pequeña cantidad de DCM. El filtrado se mezcló con 30 g de gel de sílice, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 80 g, EtOAc al 0-50 %/hexano) para purificar. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se concentraron para dar I-30B, (1,73 g, 5,78 mmol, 87 % de rendimiento), en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,30 (2H, s), 4,61 (2H, dd, J=5,50, 4,62 Hz), 4,02 (2H, dd, J=5,61, 4,73 Hz), 0,88 (9H, s), 0,09 (6H, s). LC-MS: método H, MS (ESI) m/z: 300,0 (M+H)⁺.

Intermedio I-30:

Se disolvió I-30B (1,73 g, 5,78 mmol) en THF (40 ml). Después se añadió Pd-C húmedo (0,307 g, 0,289 mmol, 10 % en peso) a la solución. La mezcla se evacuó y se volvió a rellenar después con hidrógeno 3x y la mezcla se agitó en 101,325 kPa (1 atm) de H₂ durante 7 horas a ta. El catalizador se eliminó por filtración sobre un lecho de celite que se lavó con una pequeña cantidad de EtOAc. El filtrado se concentró para producir I-30, (1,53 g, 5,68 mmol, 98 % de rendimiento), en forma de un sólido de color gris. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,05 (2H, s), 4,35 (2H, t, J= 5,50 Hz), 3,97 (2H, t, J= 5,61 Hz), 1,69 (2H, d, J= 5,06 Hz), 0,89 (9H, s), 0,08 (6H, s). LC-MS: método H, MS (ESI) m/z: 270,1 (M+H)⁺.

INTERMEDIO I-31

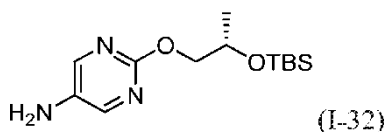
(R)-2-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)pirimidin-5-amina



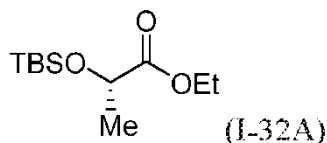
Este intermedio se preparó a partir de 2-hidroxipropanoato de (R)-etilo de la misma manera que se describe para el I-32 anterior. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (s, 2H), 4,20-4,06 (m, 2H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,29 (s a, 2H), 1,17 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,01 (d, J = 6,2 Hz, 6H). LC-MS: método H, MS (ESI) m/z: 284,2 (M+H)⁺.

INTERMEDIO I-32

(S)-2-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)pirimidin-5-amina

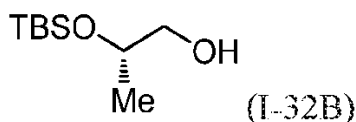


Intermedio I-32A: 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propanoato de (S)-etilo



Se disolvieron (S)-2-hidroxiopropanoato de etilo (1,50 g, 12,70 mmol), imidazol (2,2 equiv.) y TBS-Cl (2,0 equiv.) en DCM (0,1 M). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con solución 1,5 M de fosfato de dipotasio y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir I-32A (2,3 g, 9,90 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDC13) δ 4,35-4,28 (m, 1H), 4,18 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

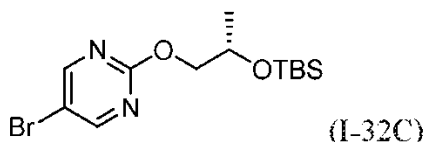
Intermedio I-32B: (S)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-1-ol



Se disolvió I-32A (2,2 g, 9,47 mmol) en THF (100 ml) y la solución se enfrió a -78 °C. A la mezcla de reacción se le añadió DIBAL-H (23,67 ml, 23,67 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente antes de inactivar con sal de Rochelle saturada. La mezcla de reacción inactivada se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y después se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para producir I-32B con rendimiento cuantitativo. RMN ¹H (400 MHz, CDC13) δ 3,87-3,77 (m, J = 2,6 Hz, 1H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,32-3,21 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Intermedio I-32C:

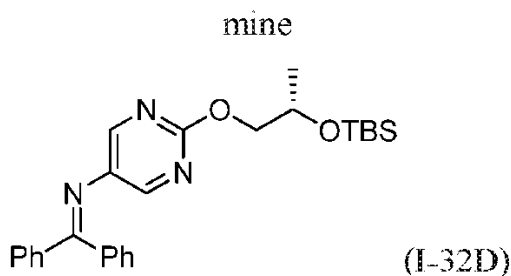
(S)-5-bromo-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)pirimidina



Se disolvió trifetilfosfina (2,88 g, 10,98 mmol) en THF (143 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió DIAD (1,941 ml, 9,98 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 5 minutos a 0 °C. Se añadió I-32B (1,9 g, 9,98 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 10 minutos a 0 °C. Después se añadió 5-bromopirimidin-2-ol (1,5 g, 8,57 mmol) a la mezcla de reacción que se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente y se agitó durante 72 horas a ta. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno antes de cargarla en un cartucho de gel de sílice de 80 g que se eluyó con un gradiente de 30 min de EtOAc al 0-100 % en hexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se concentraron para producir I-32C (1,9 g, 5,47 mmol, 55 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDC13) δ 8,52 (s, 2H), 4,34-4,26 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,07 (d, J = 8,1 Hz, 5H). LC-MS: método H, MS (ESI) m/z: 349,1 (M+H)⁺.

Intermedio I-32D:

(S)-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-N-(difenilmetileno)pirimidin-5-a



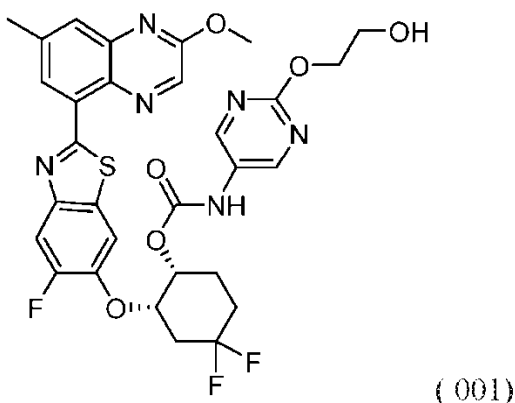
A un recipiente que contenía I-32 C (1,0 equiv.), acetato de paladio (II) (0,1 equiv.), BINAP (0,2 equiv.), carbonato de cesio (1,2 equiv.) y difenilmetanimina (1,1 equiv.) se le añadió tolueno (0,5 M). El recipiente se cerró herméticamente, se evacuó y se volvió a rellenar con Ar 3x y la mezcla de reacción se calentó a 105 °C durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH ac. 1 M (1x) y salmuera (1x). La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno antes de purificarse por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar I-32 D (78 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (s, 2H), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,53-7,30 (m, 6H), 7,16-7,06 (m, 2H), 4,31-4,11 (m, 2H), 4,08-4,01 (m, 1H), 1,22 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,05 (d, J = 9,9 Hz, 6H). LC-MS: método H, MS (ESI) m/z: 448,2 (M+H)⁺.

Intermedio I-32:

Se disolvió I-32D (1,9 g, 4,24 mmol) en 90:10:0,1 de MeOH/agua/TFA (14 ml) y la solución se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, después se basificó con solución 1,5 M fosfato de dipotasio y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 80 g que se eluyó con un gradiente de 30 min de MeOH al 0-15 % en cloruro de metileno. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para producir I-32 (210 mg, 0,741 mmol, 17 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,92 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,16-3,83 (m, J = 7,4, 5,6 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LC-MS: método H, MS (ESI) m/z: 284,2 (M+H)⁺.

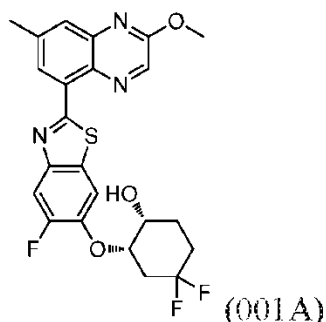
EJEMPLO 001

(2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (1R,2S)-4,4-difluoro-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclohexilo



Ejemplo 001A:

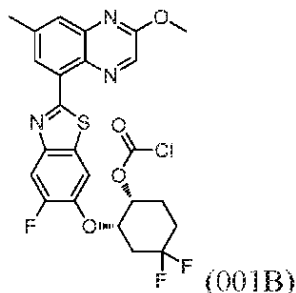
(1R,2S)-4,4-difluoro-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclohexanol



En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, Se mezcló I-05 (183 mg, 0,479 mmol) con I-20 (157 mg, 0,718 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml). Se añadió solución de Na₂CO₃ (ac., 1,5 ml, 2 M), seguido de aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (19,55 mg, 0,024 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 30 minutos. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se diluyó añadiendo 30 ml de EtOAc y 20 ml de agua. Después de la separación, la capa acuosa se extrajo con 20 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiO₂, gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexano). La eliminación del disolvente dio el ejemplo 001A (163 mg, 0,343 mmol, 71,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: método H, TR = 1,25 min, MS (ESI) *m/z*: 476,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 001B:

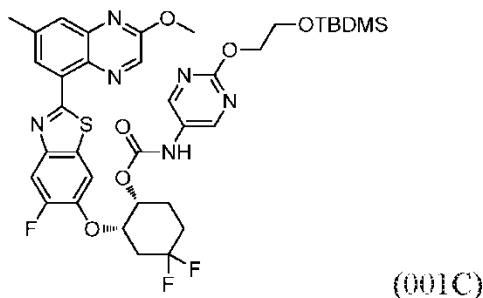
Carbonocloridato de (1R,2S)-4,4-difluoro-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclohexilo



Se disolvió el ejemplo 001A (163 mg, 0,343 mmol) en THF anhidro (5 ml) y se trató con solución de fosgeno en tolueno (2,447 ml, 3,43 mmol), catalizado por piridina (27,1 mg, 0,343 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, el disolvente se eliminó. El residuo se secó sobre HVAC y se usó en bruto en la etapa siguiente. LC-MS: método J, TR = 1,17 min, MS (ESI) *m/z*: 538,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 001C:

(2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (1R,2S)-4,4-difluoro-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclohexilo



Se añadió el ejemplo 001B (18,83 mg, 0,035 mmol) en DCM anhidro (1 ml) gota a gota en la solución del intermedio I-30 (14,14 mg, 0,053 mmol) y piridina (5,66 µl, 0,070 mmol) en DCM anhidro (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se cargó sobre una columna de gel de sílice (12 g de sílice) y se eluyó con un gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexano. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron para dar (2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)pirimidin-5-il)carbamato de cis-4,4-difluoro-2-((5-fluoro-2-

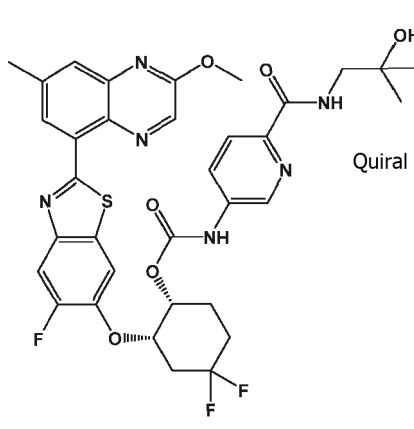
(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclohexilo (18 mg, 0,023 mmol 66,7 % de rendimiento) en forma del compuesto del título. LC-MS: método J, TR= 1,36 min, MS (ESI) m/z : 771,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 001:

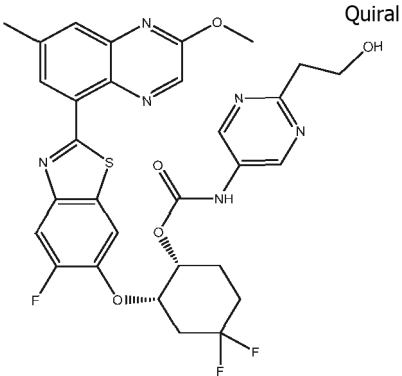
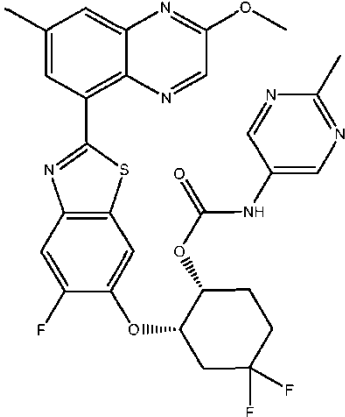
5 Se disolvió el ejemplo 001C (18 mg, 0,023 mmol) en THF (1 ml) y se trató con solución de TBAF en THF (0,467 ml, 0,467 mmol) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después la reacción se diluyó añadiendo 20 ml de EtOAc y 10 ml de agua. Después de la separación, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: B al 40-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el compuesto del título (8,2 mg, 0,012 mmol, 51 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,65 (2H, s), 8,62 (1H, d, J = 1,98 Hz), 8,56 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 11,44 Hz), 7,78 (1H, dd, J =1,98, 0,88 Hz), 7,60 (1H, d, J = 7,70 Hz), 6,79 (1H, s a), 5,44 (1H, s a), 4,57 (1H, d, J = 10,12 Hz), 4,50 (2H, dd, J =5,17, 3,63 Hz), 4,14 (3H, s), 3,96-4,04 (2H, m), 2,66 (3H, s), 2,58 (2H, s a), 2,24-2,36 (1H, m), 2,02-2,19 (2H, m), 1,81-1,94 (1H, m), 1,27 (1H, t, J = 7,15 Hz); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) ppm -95,90 a -80,92 (2F, m), -132,44 (1F, s); LC-MS: método H, TR = 1,10 min, MS (ESI) m/z : 657,2 (M+H)⁺.

20 EJEMPLOS 002 A 014

Los ejemplos adicionales siguientes se prepararon, aislaron y caracterizaron usando los métodos descritos para el ejemplo 001 y los ejemplos anteriores, a partir del diol cíclico y los intermedios de anilina correspondientes.

N.º de Ej.	Estructura	Quiralidad	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS TR (Min)/Método	RMN
002		(1R,2S)	711,3	2,43/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,24 (1H, s a), 8,59 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,27 (1H, t, J = 5,95 Hz), 7,94-8,07 (2H, m), 7,88-7,94 (1H, m), 7,84 (1H, d, J = 11,29 Hz), 7,71 (1H, s), 5,33 (1H, s a), 4,89 (1H, s a), 4,02 (3H, s), 3,21 (2H, d, J = 6,41 Hz), 2,55 (3H, s), 2,45-2,50 (3H, m), 2,11 (3H, d, J = 19,53 Hz), 1,93 (1H, m.), 1,06 (6H, s); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm -88,41 (2F, m), -133,09 (1F, s a)

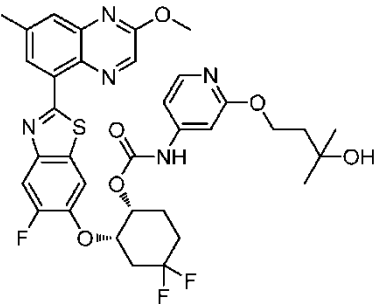
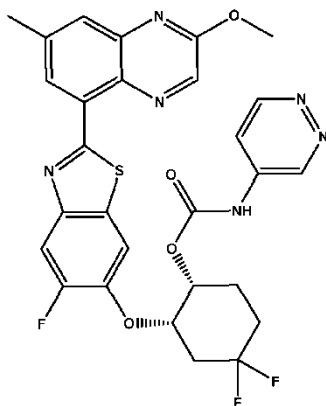
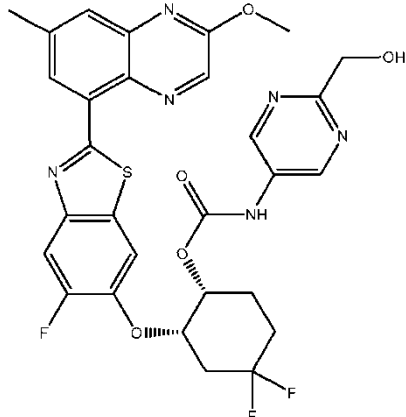
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Quiralidad	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS TR (Min)/Método	RMN
003		(1R,2S)	641,1	1,13/H	RMN ¹ H (400 MHz, dioxano- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,76 (1H, s), 8,72 (2H, s), 8,70 (1H, d, <i>J</i> = 1,98 Hz), 8,59 (1H, s), 7,87 (1H, d, <i>J</i> = 11,44 Hz), 7,79 (1H, dd, <i>J</i> =1,98, 0,88 Hz), 7,73 (1H, d, <i>J</i> = 8,14 Hz), 5,36 (1H, s a), 4,73 (1H, s a), 4,09 (3H, s), 3,89 (3H, c, <i>J</i> = 6,16 Hz), 3,43 (1H, t, <i>J</i> = 5,94 Hz), 3,01 (2H, t, <i>J</i> = 6,38 Hz), 2,63 (3H, s), 2,24-2,36 (1H, m), 1,99-2,23 (2H, m), 1,75-1,94 (1H, m); RMN ¹⁹ F (376 MHz, dioxano- <i>d</i> ₆) δ ppm -101,89 a -86,66 (2F, m), -134,17 (1F, s a)
004		(1R,2S)	611,3	1,18/H	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,80 (2H, s), 8,63 (1H, d, <i>J</i> = 1,76 Hz), 8,56 (1H, s), 7,75-7,88 (2H, m), 7,61 (1H, d, <i>J</i> = 7,70 Hz), 6,73 (1H, s a), 5,46 (1H, s a), 4,57 (1H, d, <i>J</i> = 10,34 Hz), 4,14 (3H, s), 2,73 (3H, s), 2,66 (3H, s), 2,59 (1H, s a), 2,37-2,54 (1H, m), 2,23-2,37 (1H, m), 2,09 (2H, s a), 1,90 (1H, d, <i>J</i> = 15,85 Hz); RMN ¹⁹ F (376 MHz, CDCl ₃) δ ppm -94,40 a -84,41 (2F, m), -132,34 (1F, s)

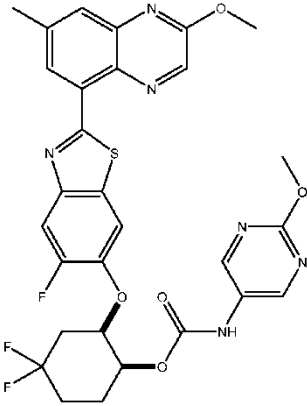
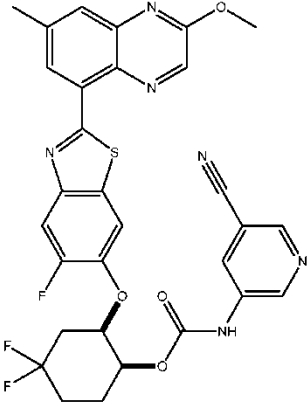
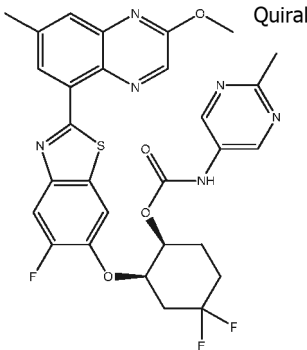
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Quiralidad	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS TR (Min)/Método	RMN
005		(1R,2S)	640,15	2,06/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- d ₆) δ ppm 10,30 (1H, s a), 8,60-8,68 (2H, m), 8,49 (1H, s), 8,09 (1H, d, J= 8,24 Hz), 8,02 (1H, d, J= 8,54 Hz), 7,90 (1H, d, J= 11,29 Hz), 7,77 (1H, s), 7,54 (1H, d, J= 8,54 Hz), 5,36 (1H, s a), 4,88 (1H, s a), 4,05 (3H, s), 3,70 (2H, t, J= 6,26 Hz), 2,89 (2H, t, J= 6,26 Hz), 2,59 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,01-2,20 (3H, m), 1,95 (1H, m); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -87,3 (2F, m), -133,22 (1F, s a)
006		(1R,2S)	626,15	2,124/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- d ₆) δ ppm 9,95 (1H, s a), 8,58 (1H, s), 8,49 (1H, s a), 8,43 (1H, s), 8,02 (1H, d, J= 8,24 Hz), 7,80-7,88 (2H, m), 7,72 (1H, s), 7,38 (1H, d, J= 8,54 Hz), 5,33 (1H, s a), 4,84 (1H, s a), 4,46 (2H, s), 4,02 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,54 (3H, m), 2,09 (3H, m.), 1,92 (1H, m); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -87,42 (2F, m), -133,14 (1F, s a)
007		racémico (de 1-04)	611,1	1,23/H	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,80 (s, 2H), 8,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,83 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,77 (s a, 1H), 5,45 (s a, 1H), 4,56 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,59 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 2,40 (s a, 1H), 2,35-2,22 (m, 1H), 2,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 1,94-1,80 (m, 1H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, CDCl ₃) δ -83,85 a -94,63 (d, 2F), -132,35 (s, 1F)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Quiralidad	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS TR (Min)/Método	RMN
008		(1R,2S)	698,30	2,24/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,14 (1H, s a), 8,72 (1H, s), 8,56 (1H, d, <i>J</i> = 1,65 Hz), 8,13 (1H, d, <i>J</i> = 8,25 Hz), 7,90-7,99 (2H, m), 7,82 (1H, d, <i>J</i> = 0,83 Hz), 6,95 (1H, dd, <i>J</i> =5,78, 1,65 Hz), 6,84 (1H, d, <i>J</i> = 1,38 Hz), 5,36 (1H, s a), 4,89 (1H, d, <i>J</i> = 4,68 Hz), 4,27 (3H, t, <i>J</i> = 7,29 Hz), 4,07 (3H, s), 2,62 (3H, s), 2,54 (2H, s), 2,04-2,23 (3H, m), 1,88-2,00 (1H, m), 1,74-1,79 (2H, m), 1,12 (6H, s); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm -88,93 a -87,12 (2F, m), -133,13 (1F, s)
009		(1R,2S)	597,15	2,11/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,17 (1H, s), 9,01 (1H, d, <i>J</i> = 6,10 Hz), 8,67 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,10 (1H, d, <i>J</i> = 7,93 Hz), 7,91 (1H, d, <i>J</i> = 11,60 Hz), 7,79 (2H, s a), 5,39 (1H, s a), 4,90 (1H, s a), 4,05 (3H, s), 2,59 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,14 (3H, s a), 1,96 (1H, s a)
010		(1R,2S)	627,15	2,28/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,14 (1H, s a), 8,80 (2H, s), 8,73 (1H, s), 8,57 (1H, d, <i>J</i> = 1,93 Hz), 8,15 (1H, d, <i>J</i> = 7,98 Hz), 7,95 (1H, d, <i>J</i> = 1,55 Hz), 7,84 (1H, dd, <i>J</i> =1,93, 0,83 Hz), 5,37 (1H, s a), 5,21 (1H, t, <i>J</i> = 6,19 Hz), 4,85-4,97 (1H, m), 4,51 (2H, d, <i>J</i> = 6,33 Hz), 4,08 (3H, s), 2,63 (3H, s), 2,55-2,60 (2H, m), 2,02-2,21 (3H, m), 1,91-2,00 (1H, m) RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm -88,27 (2F, m), -133,23 (1F, s)

(continuación)

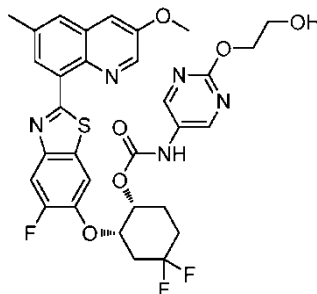
N.º de Ej.	Estructura	Quiralidad	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS TR (Min)/Método	RMN
011		racémico (de I-04)	627,30	2,52/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,75-10,00 (1H, m), 8,69 (1H, s), 8,59 (2H, s a), 8,54 (1H, s), 8,11 (1H, d, <i>J</i> = 7,93 Hz), 7,94 (1H, d, <i>J</i> = 11,60 Hz), 7,80 (1H, s), 5,33 (1H, s a), 4,90 (1H, s a), 4,07 (3H, s), 3,83 (3H, s), 2,61 (3H, s), 2,02-2,23 (3H, m), 1,94 (1H, d, <i>J</i> = 8,54 Hz); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm -87,98 (2F, m), -133,18 (1F, s a)
012		racémico (de I-04)	621,30	2,57/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,36 (1H, s a), 8,70 (2H, s), 8,54 (1H, s), 8,21 (1H, s a), 8,12 (1H, d, <i>J</i> = 7,93 Hz), 7,93 (1H, d, <i>J</i> = 11,29 Hz), 7,81 (1H, s), 5,36 (1H, s a), 4,93 (1H, s a), 4,07 (3H, s), 3,36 (1H, d, <i>J</i> = 3,66 Hz), 2,61 (3H, s), 2,15 (3H, s a), 1,95 (1H, s a); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm -84,8 (2F, m), -133,15 (1F, s a)
013		(1S,2R)	611,2	1,18/H	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,80 (2H, s), 8,63 (1H, d, <i>J</i> = 1,54 Hz), 8,56 (1H, s), 7,75-7,87 (2H, m), 7,61 (1H, d, <i>J</i> = 7,70 Hz), 6,71 (1H, s a), 5,46 (1H, s a), 4,56 (1H, s a), 4,14 (3H, s), 2,73 (3H, s), 2,66 (3H, s), 2,37-2,63 (2H, m), 2,28 (1H, s a), 2,09 (2H, s a), 1,80-1,95 (1H, m); RMN ¹⁹ F (376 MHz, CDCl ₃) δ ppm -90,12 (2F, s a), -132,33 (1F, s)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Quiralidad	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS TR (Min)/Método	RMN
014		racémico (de I-04)	626,25	2,57/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,70 (1H, s a), 8,70 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,17 (1H, s a), 8,11 (1H, d, <i>J</i> = 8,24 Hz), 7,94 (1H, d, <i>J</i> = 11,60 Hz), 7,81 (1H, s), 7,73 (1H, d, <i>J</i> = 7,63 Hz), 6,75 (1H, d, <i>J</i> = 8,85 Hz), 5,33 (1H, s a), 4,88 (1H, s a), 4,07 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,35 (1H, d, <i>J</i> = 11,29 Hz), 2,61 (3H, s), 2,02-2,19 (3H, m), 1,92 (1H, s a); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm -88,0 (2F, m), -133,14 (1F, s a)

EJEMPLO 015

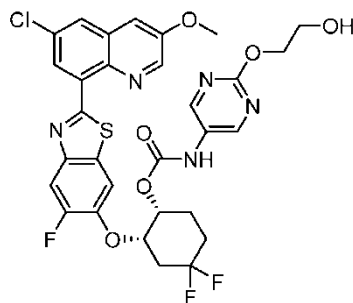
5 (1R,2S)-4,4-difluoro-2-((5-fluoro-2-((3-metoxi-6-metilquinolin-8-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclohexil(2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato



10 El ejemplo 015 se preparó, aisló y caracterizó usando los métodos descritos para el ejemplo 001 y los ejemplos anteriores, a partir del intermedio I-28 en lugar de I-20. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 9,77-10,01 (1H, m), 8,78 (1H, s a), 8,59 (3H, m), 8,12 (1H, d, *J*= 7,63 Hz), 7,93 (1H, d, *J*= 11,29 Hz), 7,86 (2H, d, *J*= 3,36 Hz), 5,34 (1H, m), 4,89 (1H, m.), 4,23 (2H, m.), 3,98 (3H, s), 3,67 (2H, m.), 2,60 (3H, s), 2,54 (3H, m), 2,13 (3H, m.), 1,94 (1H, m.); RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO-*d*₆) ppm -96,82 a -85,75 (2F, m), -133,46 (1F, s); LC-MS: método L, TR = 1,92 min, MS (ESI) *m/z*: 656,25 (M+H)⁺.

15 EJEMPLO 016

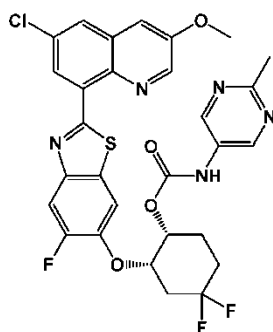
20 (2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (1R,2S)-2-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-4,4-difluorociclohexilo



El ejemplo 016 se preparó, aisló y caracterizó usando los métodos descritos para el ejemplo 001 y los ejemplos anteriores, a partir del intermedio 1-29 en lugar de I-20. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 9,86-9,99 (1H, m), 8,90 (1H, d, $J = 2,86$ Hz), 8,64 (1H, d, $J = 2,42$ Hz), 8,58 (2H, s), 8,22 (1H, d, $J = 2,42$ Hz), 8,17 (1H, d, $J = 8,14$ Hz), 7,93-8,06 (2H, m), 5,34 (1H, s a), 4,92 (1H, s a), 4,86 (1H, t, $J = 5,61$ Hz), 4,21 (2H, t, $J = 4,95$ Hz), 4,00 (3H, s), 3,62-3,71 (2H, m), 2,55 (2H, d, $J = 1,98$ Hz), 2,03-2,21 (3H, m), 1,84-2,00 (1H, m); RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) ppm -88,51 a -90,36 (2F, m), -133,05 (1F, s a); LC-MS: método H, TR = 1,14 min, MS (ESI) m/z : 676,1 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 017

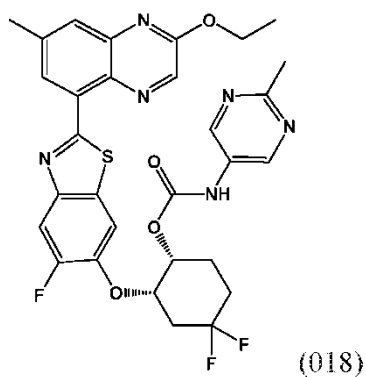
(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (1R,2S)-2-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-4,4-difluorociclohexilo



El ejemplo 017 se preparó, aisló y caracterizó usando los métodos descritos para el ejemplo 001 y los ejemplos anteriores, a partir del intermedio 1-29 en lugar de I-20. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,03 (s a, 1H), 8,87 (s a, 1H), 8,70 (s a, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,02-7,89 (m, 2H), 5,35 (s a, 1H), 4,92 (s a, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,62-2,56 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,15 (s a, 3H), 1,95 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H); RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -89,30 a -86,27 (1F, m), -96,31 a -92,88 (1F, m), -133,04 (1F, s a); LC-MS: método L, TR = 2,38 min, MS (ESI) m/z : 630,1 (M+H) $^+$.

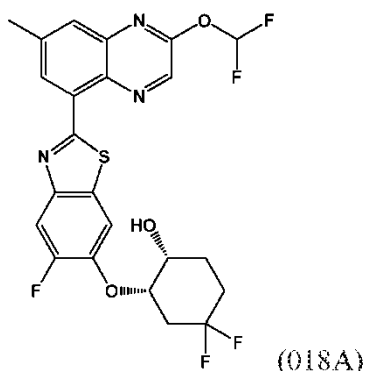
EJEMPLO 018

(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (1R,2S)-2-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-4,4-difluorociclohexilo



Ejemplo 018 A:

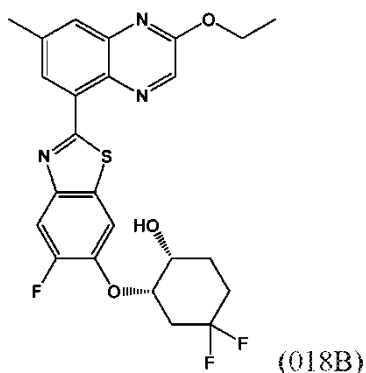
(1R,2S)-2-((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-4,4-difluorociclohexanol



En un recipiente cargado con una barra de agitación, Se mezcló I-05 (25 mg, 0,065 mmol) con I-23 (19,94 mg, 0,078 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml). Se añadió solución ac. de Na_2CO_3 (0,5 ml, 1,000 mmol), seguido de aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (5,34 mg, 6,54 μmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora. Después de enfriar a TA, la fase orgánica se recogió y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de 12 g de sílice, EtOAc al 0-100 %/hexano). Las fracciones deseadas se evaporaron para dar 018A (28 mg, 0,055 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: método H, TR = 1,21 min, MS (ESI) m/z : 512,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 018B:

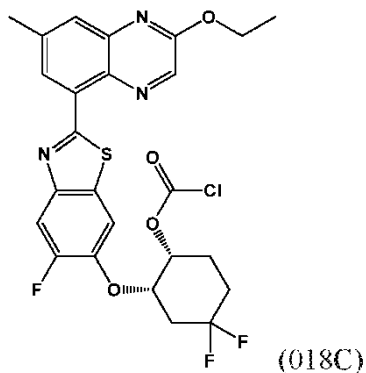
(1R,2S)-2-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-4,4-difluorociclohexanol



A THF (2 ml)/etanol (2 ml) se le añadió NaH (5,32 mg, 0,133 mmol, 60 %) lentamente. Después de detener el burbujeo, se añadió el intermedio 018A (34 mg, 0,066 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en 15 ml de EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para dar el intermedio 018B (25 mg, 0,051 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: método H, TR = 1,10 min, MS (ESI) m/z : 490,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 018C:

Carbonocloridato de (1R,2S)-2-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-4,4-difluorociclohexilo



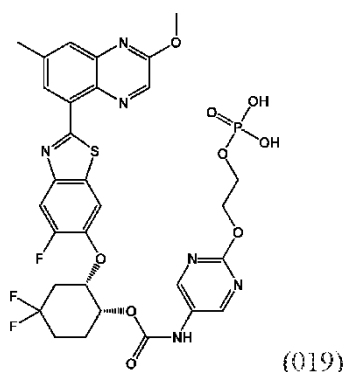
En un recipiente cargado con una barra de agitación, se disolvió el intermedio 018B (25 mg, 0,051 mmol) en THF anhidro (2 ml) y se trató con fosgeno (0,364 ml, 0,511 mmol) en tolueno. Se añadió piridina (8,26 μ l, 0,102 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Al día siguiente, el disolvente se eliminó y el producto en bruto se usó sin purificación en la etapa siguiente. LC-MS: método J, TR = 1,25 min, MS (ESI) m/z : 552,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 018:

En un recipiente cargado con una barra de agitación, se disolvió el intermedio 018C (22,5 mg, 0,041 mmol) en DCM (2 ml). Se añadió 2-metilpirimidin-5-amina (17,79 mg, 0,163 mmol), seguido de piridina (0,016 ml, 0,204 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa método C: Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el ejemplo 018 (8,0 mg, 0,013 mmol, 31,4 % de rendimiento) en forma del compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,83 (2H, s), 8,57 (1H, d, J = 1,65 Hz), 8,49 (1H, s), 7,80 (2H, d, J = 11,28 Hz), 7,71 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 7,70 Hz), 5,42 (1H, s a), 4,56 (3H, c, J = 6,97 Hz), 2,71 (3H, s), 2,62-2,63 (3H, m), 2,51-2,59 (1H, m), 2,36-2,51 (1H, m), 2,29 (1H, d, J = 14,31 Hz), 2,06 (2H, s a), 1,85 (1H, s a), 1,50 (3H, t, J = 7,02 Hz); RMN ¹⁹F (471 MHz, CDCl₃) δ ppm -100,34 a -72,99 (2F, m), -132,45 (1F, d, J = 8,58 Hz); LC-MS: método L, TR = 2,53 min, MS (ESI) m/z : 625,15 (M+H)⁺.

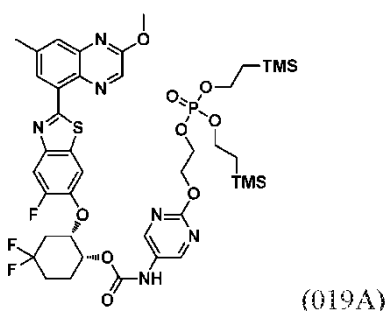
EJEMPLO 019

(2-(2-(fosfonooxi)etoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (1R,2S)-4,4-difluoro-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclohexilo



Ejemplo 019A:

(2-(2-((bis(2-(trimetilsilil)etoxi)fosforil)oxi)etoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (1R,2S)-4,4-difluoro-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclohexilo



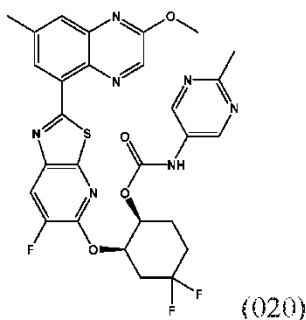
A una solución en suspensión del ejemplo 001 (362 mg, 0,551 mmol) en DCM anhidro (40 ml) se le añadió diisopropilfosforamidita de bis-(2-(trimetilsilil)etilo) (0,416 ml, 1,654 mmol) seguido de 1H-tetrazol (116 mg, 1,654 mmol) a TA. Después de 30 min, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió peróxido de hidrógeno (0,536 ml, 5,51 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la solución se aclaró. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con Na₂S₂O₃ sat. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se añadió a una columna sobre gel de sílice (40 g) (pre-lavada con TEA al 1 %/hexano) y eluyendo con EtOAc al 0-100 %/DCM. Las fracciones recogidas se evaporaron para dar el ejemplo 019A (301 mg, 0,321 mmol, 58,3 % de rendimiento) en forma del producto. LC-MS: método H, TR = 1,40 min, MS (ESI) m/z : 937,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 019:

A una solución del intermedio 019A (300 mg, 0,320 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por HPLC preparativa, método B. Las fracciones recogidas se evaporaron y se liofilizaron para dar el ejemplo 019 (120 mg, 0,160 mmol, 49,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8 ppm 9,97 (1H, s a), 8,74 (1H, s), 8,61 (2H, s a), 8,57 (1H, d, J= 1,76 Hz), 8,15 (1H, d, J= 8,14 Hz), 7,97 (1H, d, J= 11,66 Hz), 7,84 (1H, s), 5,35 (1H, s a), 4,79-5,03 (1H, m), 4,37 (2H, s a), 4,09 (5H, s), 3,34 (7H, s a), 2,02-2,29 (3H, m), 1,69-1,99 (1H, m); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -98,15 a -83,91 (2F, m), -133,18 (1F, s); LC-MS: método H, TR = 1,07 min, MS (ESI) m/z: 736,9 (M+H)⁺.

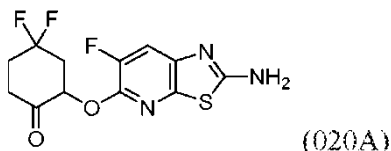
EJEMPLO 020

rac-(2-(2-(pobosfonooxi)etoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (cis)-4,4-difluoro-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclohexilo



Ejemplo 020A:

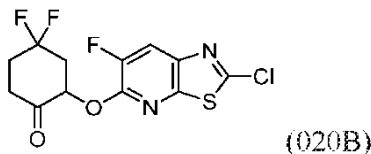
2-((2-amino-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)-4,4-difluorociclohexanona



En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, Se disolvió el intermedio 1-22 (200 mg, 0,576 mmol) en DMF (5 ml). Se añadió K₂CO₃ (319 mg, 2,305 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añadió 2-cloro-4,4-difluorociclohexanona (486 mg, 2,88 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas. Después de enfriar a TA, la reacción se diluyó añadiendo 40 ml de EtOAc y 20 ml de agua. Después de la separación, la capa ac. se extrajo por EtOAc (20 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (24 g gel de sílice, EtOAc al 0-100 %/DCM). La eliminación del disolvente dio el ejemplo 020A (146 mg, 0,460 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de producto. LC-MS: método H, TR = 0,79 min, MS (ESI) m/z: 318,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 020B:

2-((2-cloro-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)-4,4-difluorociclohexanona

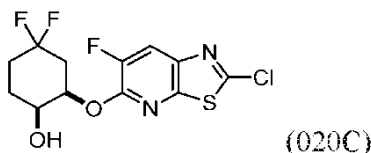


En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, se disolvieron cloruro de cobre (II) (93 mg, 0,690 mmol) y nitrito de *tert*-butilo (71,2 mg, 0,690 mmol) en acetonitrilo anhidro (2 ml) y se dejó en agitación durante 10 minutos. Se disolvió el ejemplo 020A (146 mg, 0,460 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a lo que se añadió la mezcla de solución de cobre. Después de agitar durante 4 horas, la reacción se diluyó añadiendo EtOAc, se lavó con NH₄Cl sat., NaHCO₃ saturado, después salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 24 g, EtOAc al 0-100 %/hexano,

después MeOH al 0-10 %/DCM). Las fracciones deseadas se recogieron, el disolvente se eliminó para dar el ejemplo 020B (63 mg, 0,187 mmol, 40,7 % de rendimiento) en forma del producto. LC-MS: método H, TR = 1,07 min, MS (ESI) m/z : 337,1 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 020C:

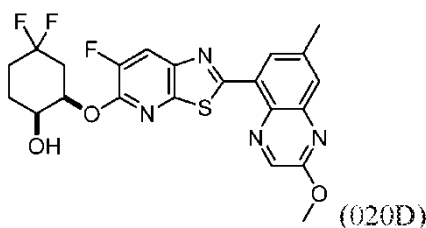
rac-cis-2-((2-cloro-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)-4,4-difluorociclohexanol



10 En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, Se disolvió el ejemplo 020B (63 mg, 0,187 mmol) en THF anhidro (5 ml) en atmósfera de N₂ y se enfrió a -78 °C. Se añadió L-Selectride (0,187 ml, 0,187 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante 3 horas. Después, la reacción se dejó calentar a TA, se inactivó añadiendo 5 ml de solución (ac.) sat. de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las fases orgánicas
15 combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el Ejemplo 020C en bruto (59 mg, 0,174 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un aceite. LC-MS: método H, TR = 1,04 min, MS (ESI) m/z : 339,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 020D:

rac-cis-4,4-difluoro-2-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)ciclohexanol



25 En un recipiente cargado con una barra de agitación, se mezcló el ejemplo 020C (59 mg, 0,174 mmol) con 1-20 en 1,4-dioxano (2 ml). Se añadió solución acuosa de Na₂CO₃ (0,5 ml, 2 M), seguido de aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (7,11 mg, 8,71 μmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar a TA, la reacción se diluyó añadiendo 20 ml de EtOAc y 10 ml de agua. Después de la separación, la capa acuosa se extrajo con EtOAc dos
30 veces (10 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (12 columna de gel de sílice, EtOAc al 0-100 %/hexano, parada al 100 % de EtOAc durante 5 minutos.) Se eliminó el disolvente de las fracciones deseadas para dar el ejemplo 020D (29 mg, 0,061 mmol, 34,9 % de rendimiento) en forma del producto. LC-MS: método H, TR = 1,30 min, MS (ESI) m/z : 477,1 (M+H)⁺.

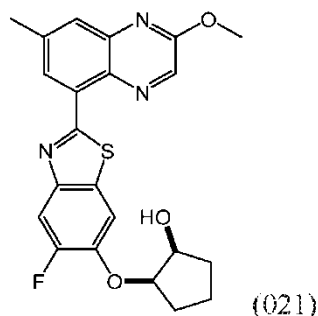
35 Ejemplo 020:

Se disolvió el ejemplo 020D (29 mg, 0,061 mmol) en THF anhidro (3 ml) y se trató con fosgeno (0,434 ml, 0,609 mmol) a temperatura ambiente durante 4 días. Después se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en DCM (3 ml). Se añadió 2-metilpirimidin-5-amina (26,6 mg, 0,243 mmol), seguido de piridina (0,025 ml, 0,304 mmol).
40 La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó con HPLC preparativa con el método D y se secó para dar el ejemplo 020 (5,5 mg, 0,008 mmol, 14,5 %) en forma del producto. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,95 (1H, s a), 8,64 (2H, m), 8,56 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,34 (1H, d, J=10,68 Hz), 7,75 (1H, s), 5,65 (1H, m), 5,36 (1H, m), 4,04 (3H, s), 2,62 (2H, d, J=13,73 Hz), 2,57 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,16 (3H, m), 1,95 (1H, m); RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -88,9 (2F, m), -139,81 (1F, s a); LC-MS: método L, TR = 2,483 min, MS (ESI) m/z : 612,30 (M+H)⁺.

EJEMPLO 021

rac-cis-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiазol-6-il)oxi)ciclopentanol

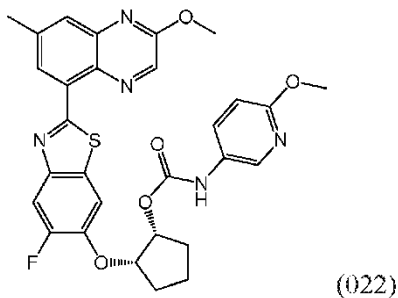
50



Se produjo el ejemplo 021 (557 mg, 1,309 mmol, 64,0 % de rendimiento) a partir de I-20 (491 mg, 2,252 mmol) e I-01 (680 mg, 2,047 mmol) mediante el procedimiento descrito para el ejemplo 001A en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,29-4,21 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,93-1,76 (m, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,56 (m, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -132,53 (s, 1F); LC-MS: método H, TR = 1,21 mm, MS (ESI) m/z: 426,1 (M+H)⁺.

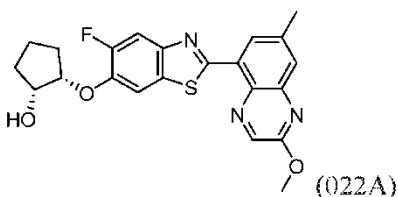
10 EJEMPLO 022

(6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (1R,2S)-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclopentilo



Ejemplo 022A:

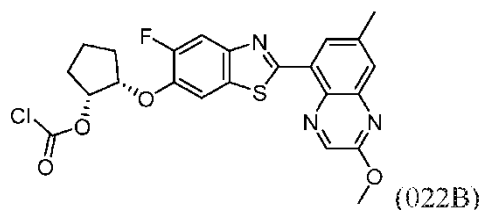
(1R,2S)-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclopentan-1-ol



El ejemplo 022A (185 mg, 0,435 mmol, 33,2 % de rendimiento, pico 1, tiempo de retención 10,47 min) se obtuvo a partir de separación quiral del ejemplo 021 (557 mg, 1,309 mmol): Instrumento: Berger Multigram II SFC; columna: Chiralpak IA, 21 x 250 mm, 5 micrómetros; Fase móvil: EtOH al 35 %/CO₂ al 65 %; Condiciones de caudal: 45 ml/min, 15 mPa (150 Bar), 40 °C; Longitud de onda del detector: 220 nm. La quiralidad asignada se verificó por la síntesis quiral de este intermedio mediante una ruta alternativa. Comenzando con acetato de (1R,2R)-2-hidroxyciclopentilo, la reacción de Mitsunobu con I-09, seguido de acoplamiento cruzado de Suzuki I-20, que juntos eliminaron el grupo protector de acetato, proporcionaron una muestra del ejemplo 022A que era idéntica en todos los aspectos a la obtenida por la separación quiral del ejemplo 021, incluyendo el tiempo de retención de la HPLC quiral.

Ejemplo 022B:

Carbonocloridato de (1R,2S)-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclopentilo



Se produjo el ejemplo 022B a partir del ejemplo 022A mediante el procedimiento descrito para el ejemplo 001B. LC-MS: método H, TR = 1,19 min, MS (ESI) m/z : 488,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 022:

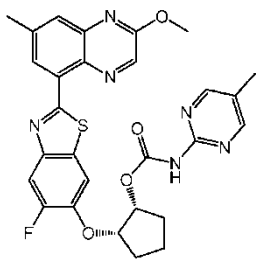
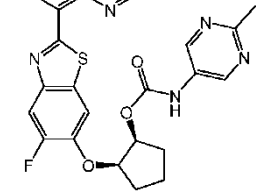
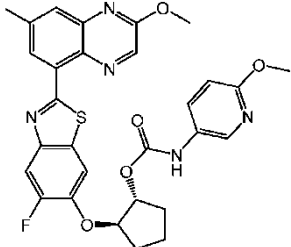
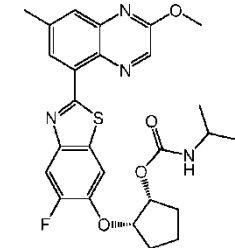
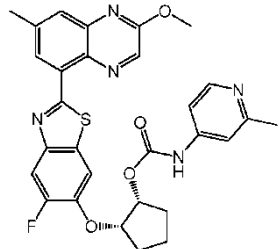
Se sintetizó el ejemplo 022 a partir del ejemplo 022B mediante el procedimiento descrito para el ejemplo 001C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,97 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 6,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,43 (s a, 1H), 5,25 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,00-4,85 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,16-2,06 (m, 4H), 1,71 (d, J = 7,5 Hz, 2H); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -78,5 (m, 2F), -133,28 (s a, 1F); LC-MS: método H, TR = 1,22 min, MS (ESI) m/z : 576,3 (M+H)⁺.

EJEMPLO 023 A 038

Los ejemplos adicionales siguientes se prepararon, se aislaron y se caracterizaron usando los métodos descritos para 022 y los ejemplos anteriores, a partir del diol cíclico y los intermedios de anilina correspondientes.

N.º de Ej.	Estructura	Quiralidad	LCMS [M+H] ⁺ + m/z	LCMS TR (Min)/Método	RMN
023		(1S,2R)	576,2	1,27/H	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,97 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 2,0, 0,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 6,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,45 (s a, 1H), 5,25 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,92 (c, J = 4,3 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,20-1,98 (m, 5H), 1,78-1,66 (m, 1H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, CDCl ₃) δ -133,27 (s a, 1F)
024		(1R,2S)	576,1	2,309/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,81 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,53 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 8,24 Hz), 7,85-7,92 (2H, m), 7,80 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 9,16 Hz), 7,35-8,09 (1H, m), 5,23 (1H, d, J = 4,27 Hz), 4,99 (1H, d, J = 4,58 Hz), 4,07 (3H, s), 3,68 (3H, s), 2,61 (3H, s), 2,02-2,22 (2H, m), 1,91 (3H, m), 1,61-1,71 (1H, m); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -133,31 (1F, s a)
025		(1R,2S)	575,3	2,787/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,34-9,49 (1H, m), 8,70 (1H, s), 8,52 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 8,24 Hz), 7,90 (1H, d, J = 11,60 Hz), 7,80 (1H, s), 7,26 (2H, d, J = 8,24 Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,85 Hz), 5,21 (1H, m), 4,99 (1H, m), 4,07 (3H, s), 3,61 (3H, s), 2,61 (3H, s), 2,18 (1H, m), 2,01-2,11 (1H, m), 1,79-1,98 (3H, m), 1,67 (1H, m); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -133,82 (1F, s)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Quiralidad	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS TR (Min)/Método	RMN
026		(1R,2S)	561,1	2,297/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,20 (1H, s), 8,74 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,38 (2H, s), 8,01 (1H, d, J= 8,24 Hz), 7,91 (1H, d, J= 11,60 Hz), 7,83 (1H, s), 5,17-5,32 (1H, m), 5,00 (1H, m), 4,09 (3H, s), 3,34 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,18 (1H, m), 2,09 (3H, s), 1,85-2,00 (3H, m), 1,69 (1H, m); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -133,22 (1F, s a)
027		(1S,2R)	561,3	1,18/H	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,72 (s, 2H), 8,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,79 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 1,9, 1,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,29 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,95-4,89 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,39 (s a, 2H), 2,22-1,98 (m, 3H), 1,81-1,63 (m, 1H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, CDCl ₃) δ -133,32 (s, 1F)
028		racémico (de I-03)	576,1	2,613/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,73 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,21 (s a, 1H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J= 11,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (s a, 1H), 6,78 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,17 (s a, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,33-2,09 (m, 2H), 1,93-1,73 (m, 4H)
029		(1R,2S)	511,1	2,693/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,71 (1H, s), 8,55 (1H, s), 7,88-8,00 (2H, m), 7,81 (1H, s), 7,02 (1H, d, J= 7,63 Hz), 5,09 (1H, m), 4,83-4,98 (1H, m), 4,07 (3H, s), 2,61 (3H, s), 1,93-2,18 (2H, m), 1,84 (3H, m), 1,56-1,69 (1H, m), 0,82-1,03 (6H, m); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -133,19 (1F, s)
030		(1R,2S)	560,20	2,134/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,10 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,41 (1H, d, J= 6,71 Hz), 8,02 (1H, d, J= 7,93 Hz), 7,89 (1H, d, J= 11,29 Hz), 7,82 (1H, s), 7,58-7,63 (2H, m), 5,32 (1H, d, J= 4,88 Hz), 5,09 (1H, d, J= 4,58 Hz), 4,08 (3H, s), 2,61 (3H, s), 2,47 (3H, s), 2,24 (1H, m), 2,12 (1H, m), 1,87-2,03 (3H, m), 1,71 (1H, m); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -133,41 (1F, s)

(continuación)

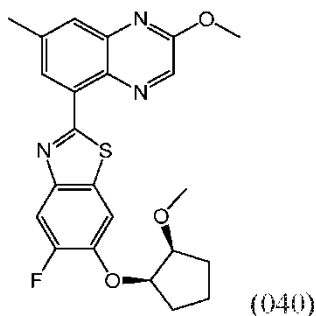
N.º de Ej.	Estructura	Quiralidad	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS TR (Min)/Método	RMN
031		(1R,2S)	576,15	2,039/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,76 (1H, s a), 8,63 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,40 (1H, s a), 7,94 (1H, d, J= 7,93 Hz), 7,83 (1H, d, J= 11,60 Hz), 7,67-7,77 (2H, m), 7,25 (1H, d, J= 8,54 Hz), 5,20 (1H, m), 4,95 (1H, m), 4,34 (2H, s), 4,00 (3H, s), 3,83 (1H, s), 2,54 (3H, s), 2,14 (1H, d, J= 6,41 Hz), 1,95-2,08 (1H, m), 1,75-1,93 (3H, m), 1,62 (1H, d, J= 5,80 Hz); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -133,51 (1F, s a)
032		(1R,2S)	560,20	2,087/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,27 (1H, s a), 8,68 (1H, s), 8,59 (1H, s a), 8,48 (1H, s), 8,00 (2H, m), 7,86 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,53 (1H, d, J= 8,85 Hz), 5,26 (1H, m), 5,05 (1H, m), 4,06 (3H, s), 2,60 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,21 (1H, m), 2,03-2,14 (1H, m), 1,91 (3H, m), 1,61-1,74 (1H, m); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -133,40 (1F, s)
033		racémico (de I-01)	576,3	1,25/H	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,47 (s a, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,89 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 11,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 6,62 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,22-2,11 (m, 1H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,88 (m, 3H), 1,65 (m, 1H)
034		(1R,2S)	571,20	2,534/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,18 (1H, s a), 8,69 (2H, d, J= 11,60 Hz), 8,49 (1H, s), 8,43 (1H, s a), 8,10 (1H, s a), 7,99 (1H, d, J= 7,93 Hz), 7,87 (1H, d, J= 11,60 Hz), 7,79 (1H, s), 5,26 (1H, m), 5,07 (1H, m), 4,06 (3H, s), 2,60 (3H, s), 2,20 (1H, m), 2,09 (1H, m), 1,81-2,01 (3H, m), 1,68 (1H, m); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -133,40 (1F, s a)
035		racémico (de I-01)	561,9	1,18/H	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,67 (2H, s), 8,60 (1H, d, J= 1,98 Hz), 8,55 (1H, s), 7,80 (1H, d, J= 11,22 Hz), 7,77 (1H, s), 7,52 (1H, d, J= 7,70 Hz), 6,47-6,64 (1H, m), 5,28 (1H, d, J= 4,62 Hz), 4,92 (1H, d, J= 4,84 Hz), 4,14 (3H, s), 2,66 (3H, s), 2,61 (3H, s), 1,96-2,23 (3H, m), 0,72-0,97 (3H, m); RMN ¹⁹ F (376 MHz, CDCl ₃) δ ppm -133,35 (1F, s)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Quiralidad	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS TR (Min)/Método	RMN
036		(1R,2S)	571,10	2,50/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,25 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,44 (1H, s), 7,87-7,95 (2H, m), 7,83 (1H, d, J= 11,29 Hz), 7,72-7,77 (2H, m), 5,23 (1H, m), 5,06 (1H, m), 4,04 (3H, s), 2,58 (3H, s), 2,19 (1H, m), 2,08 (1H, m), 1,84-1,99 (3H, m), 1,67 (1H, m); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -133,44 (1F, s)
037		(1R,2S)	561,15	2,34/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,89 (1H, s a), 8,69 (1H, s), 8,61 (2H, s), 8,51 (1H, s), 8,00 (1H, d, J= 8,24 Hz), 7,89 (1H, d, J= 11,29 Hz), 7,80 (1H, s), 5,25 (1H, m), 5,03 (1H, m), 4,07 (3H, s), 2,61 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,20 (1H, d, J= 7,93 Hz), 2,03-2,13 (1H, m), 1,80-2,01 (3H, m), 1,68 (1H, m); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -133,52 (1F, s a)
038		racémico (de I-01)	546,15	2,00/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,82 (s a, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,10 (d, J= 4,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 11,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,23 (dd, J= 8,2, 4,6 Hz, 1H), 5,25 (d, J= 4,6 Hz, 1H), 4,99 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,19 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,96-1,83 (m, 3H), 1,74-1,62 (m, 1H)
039		(1R,2S)	469,15	2,324/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,65 (1H, s), 8,49 (1H, s), 7,84-7,93 (2H, m), 7,76 (1H, s), 5,88-6,88 (2H, m), 5,04 (1H, d, J=4,27 Hz), 4,88 (1H, d, J=4,88 Hz), 4,04 (3H, s), 2,58 (3H, s), 2,05-2,15 (1H, m), 1,91-2,04 (1H, m), 1,72-1,91 (3H, m), 1,51-1,71 (1H, m); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -133,24 (1F, s. a)

EJEMPLO 040

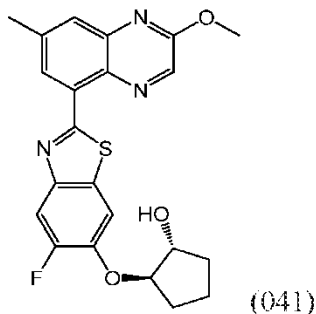
rac-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-((cis-2-metoxiciclopentil)oxi)benzo[d]tiazol



Una solución del ejemplo 021 (8,0 mg, 0,019 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) y yoduro de metilo (500 μ l, 8,00 mmol) se agitó en un recipiente cerrado herméticamente a 60 °C en presencia de óxido de plata (350 mg, 1,510 mmol) durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó añadiendo 2 ml de DCM y el sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, método C, para obtener el ejemplo 040 (0,9 mg, 0,002 mmol, 10 % de rendimiento) en forma del producto. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,78 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,10-7,97 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,86 (m, 4H), 1,65 (m, 1H); LC-MS: método L, TR = 2,662 min, MS (ESI) m/z: 440,15 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 041

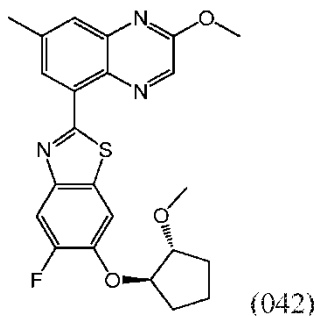
rac-trans-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclopentanol



Se produjo el ejemplo 041 (7,3 mg, 0,017 mmol, 18 %) a partir de I-03 (30,5 mg, 0,092 mmol) e I-20 (20 mg, 0,092 mmol) mediante el procedimiento descrito para el ejemplo 001A. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,62 (s, 1H), 8,47 (s a, 1H), 7,93-7,82 (m, 2H), 7,75 (s a, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,65 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,24-2,13 (m, 1H), 1,98 -1,86 (m, 1H), 1,81-1,63 (m, 3H), 1,57 (d, J = 4,6 Hz, 1H); LC-MS: método L, TR = 2,396 min, MS (ESI) m/z: 426,10 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 042

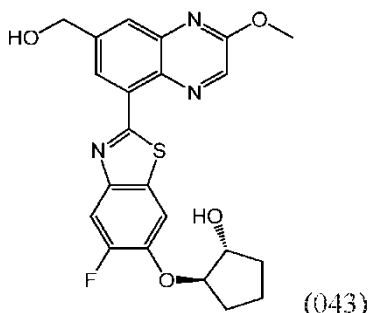
rac-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-((trans-2-metoxiciclopentil) oxi)benzo[d]tiazol



Se produjo el ejemplo 042 (1,8 mg, 0,004 mmol, 24 %) a partir del ejemplo 041 (7,0 mg, 0,016 mmol) siguiendo el procedimiento para el ejemplo 040. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,69 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,15 (d, J=6,4 Hz, 1H), 1,97 (dd, J = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 1,78-1,60 (m, 4H); LC-MS: método L, TR = 2,857 min, MS (ESI) m/z: 440,10 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 043

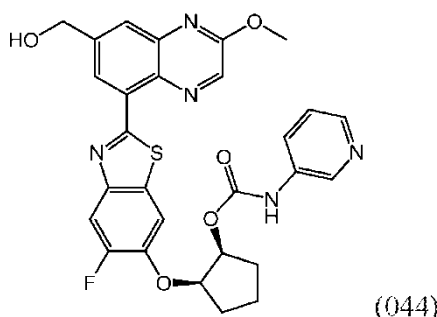
rac-trans-2-((5-fluoro-2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclopentanol



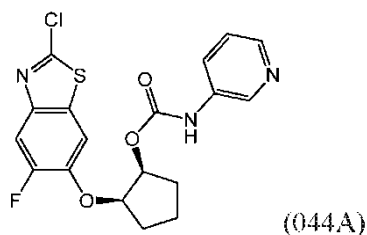
Se produjo el ejemplo 043 (1,3 mg, 0,003 mmol, 11 %) a partir de I-03 (8,5 mg, 0,026 mmol) e I-26 (6 mg, 0,026 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 001A. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,02-7,88 (m, 4H), 5,74-5,58 (m, 1H), 4,81 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 4,62 (s a, 1H), 4,16 (s a, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,02-1,84 (m, 1H), 1,83-1,61 (m, 3H), 1,58 (s a, 1H); LC-MS: método L, TR = 1,78 min, MS (ESI) m/z: 442,10 (M+H)⁺.

EJEMPLO 044

rac-piridin-3-il-carbamato de cis-2-((5-fluoro-2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclopentilo



Ejemplo 044A: Piridin-3-ilcarbamato de (1S,2R)-2-((2-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclopentilo



En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, se disolvió I-01 (75 mg, 0,226 mmol) en THF anhidro (5 ml) y se añadió fosgeno (1,611 ml, 2,258 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio y el residuo se secó en el HVAC durante 20 minutos. El cloroformiato en bruto se disolvió en DCM (2 ml). se añadió DIEA (0,100 ml, 0,570 mmol), seguido de piridin-3-amina (42,9 mg, 0,456 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. El lunes siguiente, la mezcla de reacción se cargó sobre una columna de gel de sílice (12 g) y se eluyó con un gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexano. Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se eliminó para dar el ejemplo 044A (24 mg, 0,059 mmol, 51,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,4, 4,6 Hz, 1H), 6,63 (s a, 1H), 5,30-5,19 (m, 1H), 4,93-4,80 (m, 1H), 2,21-1,97 (m, 5H), 1,73 (d, J = 9,2 Hz, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -131,97 (s a, 1F); LC-MS: método H, TR = 0,82 min, MS (ESI) m/z: 442,10 (M+H)⁺.

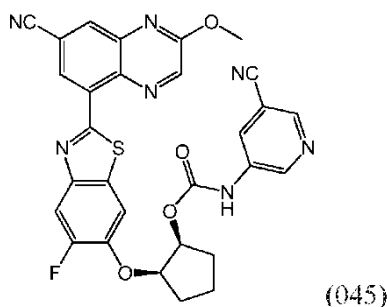
Ejemplo 044:

Se produjo el ejemplo 044 (1,1 mg, 0,002 mmol, 11 % de rendimiento) a partir del ejemplo 044A (8,4 mg,

0,021 mmol) y 1-26 (4 mg, 0,015 mmol) mediante el procedimiento descrito para el ejemplo 001A. LC-MS: método L, TR = 1,632 min, MS (ESI) m/z : 562,15 (M+H)⁺.

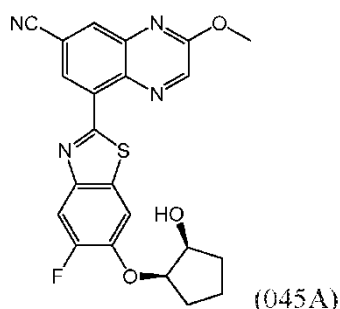
EJEMPLO 045

5 rac-(5-cianopiridin-3-il)carbamato de cis-2-((2-(7-cian-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclopentilo



10 Ejemplo 045A:

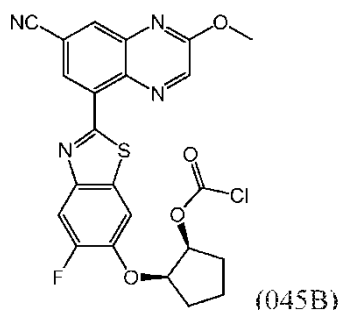
8-(5-fluoro-6-((cis-2-hidroxiciclopentil)oxi)benzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-carbonitrilo



15 Se produjo el ejemplo 045A (21 mg, 0,046 mmol, 38,4 % de rendimiento) a partir del intermedio I-01 (40 mg, 0,120 mmol) e I-25 (52,4 mg, 0,169 mmol) en forma de un sólido de color amarillo, siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 001. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,29-4,21 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,93-1,76 (m, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,56 (m, 1H) RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆): δ -132,53 (s, 1F); LC-MS: método H, TR = 1,14 min, MS (ESI) m/z : 437,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 045B:

25 Carbonocloridato de cis-2-((2-(7-cian-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclopentilo



30 El ejemplo 045A (20,0 mg, 0,046 mmol) en THF anhidro (2 ml) se trató con fosgeno (0,327 ml, 0,458 mmol) a temperatura ambiente durante 8 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se usó sin purificación. LC-MS: método H, TR = 1,28 min, MS (ESI) m/z : 499,1 (M+H)⁺.

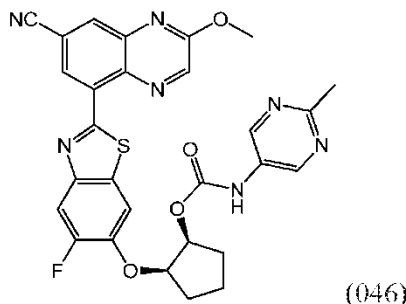
Ejemplo 045:

35 Se produjo el ejemplo 045 (2,5 mg, 0,004 mmol, 17 % de rendimiento) a partir del ejemplo 045B (12,5 mg,

0,025 mmol) y 5-aminonicotinonitrilo (14,89 mg, 0,125 mmol) mediante el método descrito para el ejemplo 001C. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,16 (1H, s a), 8,89 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,07 (1H, s a), 8,02 (1H, d, *J* = 8,24 Hz), 7,91 (1H, d, *J* = 11,60 Hz), 5,26 (1H, m), 5,09 (1H, m), 4,11 (3H, s), 2,22 (1H, m), 2,10 (1H, m), 1,84-2,02 (3H, m), 1,69 (1H, m); RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -132,73 (1F, s a); LC-MS: método L, TR = 2,36 min, MS (ESI) *m/z*: 582,15 (M+H)⁺

EJEMPLO 046

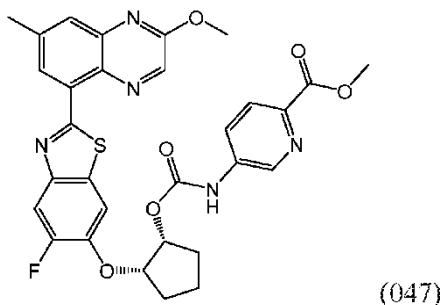
rac-(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de cis-2-((2-(7-cian-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclopentilo



Se produjo el ejemplo 046 (2,2 mg, 0,004 mmol, 15 % de rendimiento) a partir del ejemplo 045B (12,47 mg, 0,025 mmol) y 2-metilpirimidin-5-amina (13,64 mg, 0,125 mmol) mediante el método descrito para el ejemplo 001C. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,79-9,94 (1H, m), 8,89 (1H, s), 8,76 (1H, s), 8,60 (2H, s), 8,49 (1H, s), 8,02 (1H, d, *J* = 7,93 Hz), 7,91 (1H, d, *J* = 11,60 Hz), 5,25 (1H, m), 5,05 (1H, m), 4,10 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,22 (1H, d, *J* = 6,41 Hz), 2,01-2,16 (1H, m), 1,78-1,99 (3H, m), 1,68 (1H, m); RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -132,86 (1F, s a); LC-MS: método L, TR = 2,151 min, MS (ESI) *m/z*: 572,15 (M+H)⁺.

EJEMPLO 047

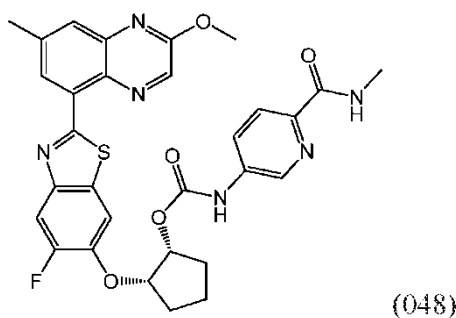
5-((((1R,2S)-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclopentil)oxi)carbonil)amino)picolinato de metilo



Se produjo el ejemplo 047 (77,7 mg, 0,123 mmol, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo a partir del ejemplo 022A (60 mg, 0,145 mmol) mediante el método descrito para el ejemplo 001. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,18 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,60 (1H, d, *J* = 2,42 Hz), 8,53 (1H, s), 8,01 (1H, d, *J* = 8,14 Hz), 7,76-7,94 (4H, m), 5,26 (1H, d, *J* = 4,18 Hz), 5,09 (1H, d, *J* = 4,84 Hz), 4,10 (3H, s), 3,72 (3H, s), 2,63 (3H, s), 2,17-2,29 (1H, m), 2,09 (1H, m), 1,84-2,02 (3H, m), 1,70 (1H, m); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -133,39 (1F, s a); LC-MS: método H, TR = 1,17 min, MS (ESI) *m/z*: 604,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 048

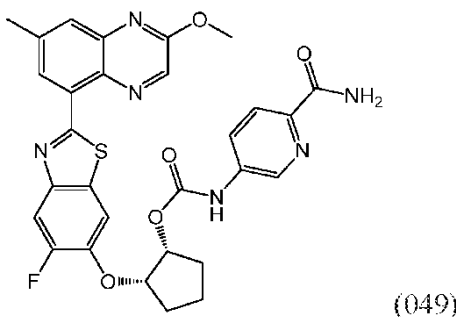
(1R,2S)-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclopentil(6-(metilcarbamoyl)piridin-3-il)carbamato



En un recipiente cargado con una barra de agitación, El ejemplo 047 (11 mg, 0,018 mmol) se disolvió en THF (0,5 ml). Se añadió metanamina (0,5 ml, 0,018 mmol) en metanol. La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 20 horas. Al día siguiente, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó en una HPLC preparativa de fase inversa usando el método D para dar el ejemplo 048 (6,9 mg, 0,011 mmol, 63 % de rendimiento) en forma del producto. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,01 (1H, s a), 8,64 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,38 (1H, s a), 7,95 (1H, d, *J* = 7,93 Hz), 7,81-7,89 (2H, m), 7,75-7,80 (2H, m), 5,23 (1H, s a), 5,07 (1H, s a), 4,06 (3H, s), 3,16 (1H, s a), 2,67 (3H, d, *J* = 4,27 Hz), 2,59 (3H, s), 2,19 (1H, m a.), 2,06 (1H, d, *J* = 12,21 Hz), 1,91 (2H, m. a.), 1,69 (1H, m. a.); RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm -133,48 (1F, s); LC-MS: método H, TR = 1,16 min, MS (ESI) *m/z*: 603,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 049

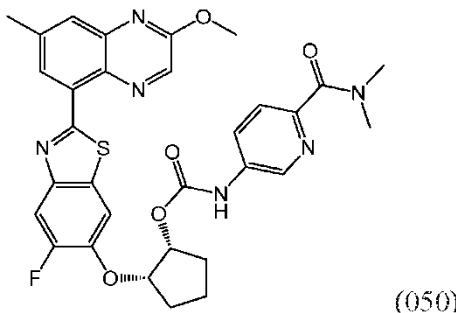
(6-carbamoylpiridin-3-il)carbamato de (1R,2S)-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclopentilo



En un recipiente cargado con una barra de agitación, El ejemplo 047 (10 mg, 0,017 mmol) se disolvió en THF (0,5 ml). Se añadió amoníaco (1 ml, 7,00 mmol) en metanol (7 N). La mezcla se calentó a 60 °C durante 20 horas. Al día siguiente, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó en la HPLC preparativa de fase inversa usando el método D para dar el ejemplo 049 (5,2 mg, 0,009 mmol, 53 % de rendimiento) en forma del producto. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,07 (1H, s a), 8,62 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,44 (1H, s), 7,93 (1H, d, *J* = 7,93 Hz), 7,78-7,90 (4H, m), 7,76 (1H, s), 7,31 (1H, s a), 5,25 (1H, m), 5,03 (1H, m), 4,04 (3H, s), 2,57 (3H, s), 2,18 (1H, m), 1,99-2,13 (1H, m), 1,82-1,98 (2H, m), 1,67 (1H, m); RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -133,48 (1F, s); LC-MS: método L, TR = 2,266 min, MS (ESI) *m/z*: 589,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 050

(6-(dimetilcarbamoyl)piridin-3-il)carbamato de (1R,2S)-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclopentilo

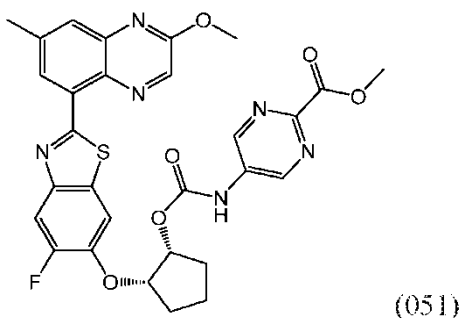


En un recipiente cargado con una barra de agitación, El ejemplo 047 (11 mg, 0,018 mmol) se disolvió en THF (0,5

ml) y dimetilamina (0,5 ml, 1,000 mmol) en MeOH. Se añadió cloruro de magnesio (8,68 mg, 0,091 mmol) y se calentó a 60 °C y se agitó durante 20 horas. Al día siguiente, el disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en DMF. El sólido se filtró y el producto en bruto se purificó en la HPLC preparativa de fase inversa usando el método D para dar el ejemplo 050 (6,2 mg, 0,010 mmol, 55 % de rendimiento) en forma del producto. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,05 (1H, s a), 8,64 (1H, s), 8,50 (1H, s a), 8,46 (1H, s), 7,97 (1H, d, J= 8,24 Hz), 7,83-7,92 (2H, m), 7,76 (1H, s), 7,46 (1H, d, J= 8,55 Hz), 5,27 (1H, m), 5,04 (1H, m), 4,05 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,83 (3H, s), 2,58 (3H, s), 2,22 (1H, m), 2,11 (1H, m), 1,84-2,02 (3H, m), 1,69 (1H, m); RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -133,43 (1F, s a); LC-MS: método H, TR = 1,15 min, MS (ESI) m/z: 617,2 (M+H)⁺.

10 EJEMPLO 051

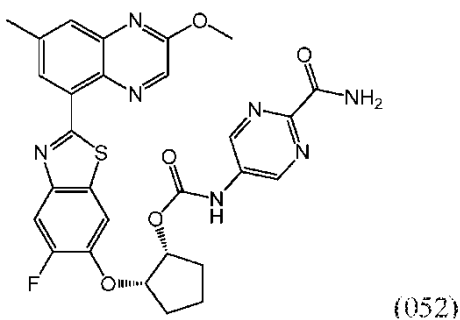
5-((((1R,2S)-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclopentil)oxi)carbonil)amino)pirimidin-2-carboxilato de metilo



Se produjo el ejemplo 051 (17 mg, 0,028 mmol, 42 % de rendimiento) a partir del ejemplo 022A (28 mg, 0,066 mmol) y 5-aminopirimidin-2-carboxilato de metilo (17,07 mg, 0,111 mmol) en forma de un sólido de color amarillo mediante el método descrito para el ejemplo 001. RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -133,45 (1F, s); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,98 (2H, s), 8,55 (1H, s), 8,51 (1H, s), 7,73 (2H, s), 7,49 (1H, d, J= 7,70 Hz), 7,26 (1H, s a), 5,25-5,30 (1H, m), 4,91 (1H, d, J= 4,40 Hz), 4,13 (3H, s), 3,98 (3H, s), 2,64 (3H, s), 1,95-2,22 (5H, m), 1,66-1,79 (1H, m); LC-MS: método H, TR = 1,16 min, MS (ESI) m/z: 605,1 (M+H)⁺.

25 EJEMPLO 052

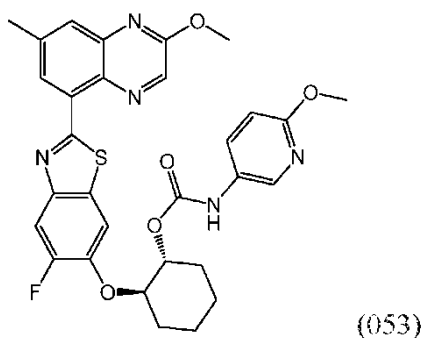
(2-carbamoilpirimidin-5-il)carbamato de (1R,2S)-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclopentilo



Se produjo el ejemplo 052 (14,5 mg, 0,023 mmol, 95 % de rendimiento) a partir del ejemplo 051 (15 mg, 0,025 mmol) mediante el método descrito para el ejemplo 049. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,27-10,48 (1H, m), 8,88 (2H, s), 8,74 (1H, s), 8,55 (1H, d, J= 1,76 Hz), 8,07 (1H, d, J= 8,36 Hz), 8,00 (1H, s), 7,93 (1H, d, J= 11,44 Hz), 7,84 (1H, d, J= 0,88 Hz), 7,60 (1H, s a), 5,32 (1H, d, J= 4,18 Hz), 5,07 (1H, m), 4,09 (3H, s), 2,63 (3H, s), 2,05-2,29 (2H, m), 1,94 (3H, s a), 1,60-1,77 (1H, m); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -133,60 (1F, s a); LC-MS: método H, TR = 1,09 min, MS (ESI) m/z: 590,1 (M+H)⁺.

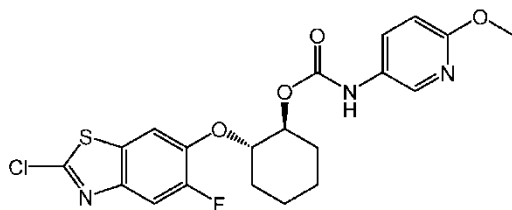
40 EJEMPLO 053

rac-(6-metoxipiridin-3-il)carbamato de trans-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclohexilo



(053)

Ejemplo 053A: rac-(6-metoxipiridin-3-il)carbamato de trans-2-((2-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclohexilo



(053A)

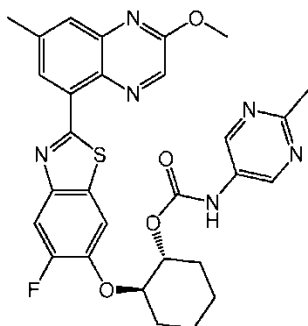
Se disolvió 1-18 (34 mg, 0,098 mmol) en THF (1 ml) y se trató con fosgeno (0,704 ml, 0,982 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, el disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en THF anhidro (1 ml), se añadió 6-metoxipiridin-3-amina (25,9 mg, 0,209 mmol) en 1 ml de THF, seguido de la adición de piridina (4,22 µl, 0,052 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se cargó sobre una columna de gel de sílice (12 g) y se eluyó con gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexano. Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se eliminó para dar el ejemplo 053A (19 mg, 0,042 mmol, 81 % de rendimiento) en forma del producto. LC-MS: método H, TR = 1,07 min, MS (ESI) m/z: 451,8 (M+H)⁺

Ejemplo 053:

Se produjo el ejemplo 053 (9,7 mg, 0,016 mmol, 39 % de rendimiento) a partir del ejemplo 053A (19 mg, 0,042 mmol) y 1-20 (13,8 mg, 0,063 mmol) en forma de un sólido de color amarillo mediante el método descrito para el ejemplo 001A. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,36-9,57 (1H, m), 8,70 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,14 (1H, m), 8,04 (1H, d, J = 7,02 Hz), 7,90 (1H, d, J = 11,29 Hz), 7,80 (1H, s), 7,70 (1H, m.), 6,72 (1H, m.), 4,85-4,97 (1H, m), 4,49 (1H, d, J = 3,66 Hz), 4,07 (3H, s), 3,74 (3H, s a), 2,61 (3H, s), 2,20 (1H, s a), 2,06 (1H, d, J = 7,32 Hz), 1,72 (2H, s a), 1,33-1,61 (4H, m); RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -133,17 (1F, s a); LC-MS: método L, TR = 2,616 min, MS (ESI) m/z: 590,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 054

rac-(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de trans-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclohexilo

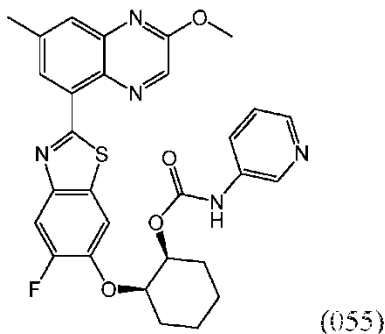


(054)

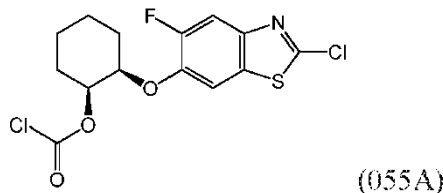
Se produjo el ejemplo 054 (2,3 mg, 0,004 mmol, 9 % de rendimiento) a partir de 1-18 mediante el método descrito para el ejemplo 053. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,83 (1H, m.), 8,72 (1H, s), 8,68 (1H, m.), 8,55 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 7,63 Hz), 7,91 (1H, d, J = 11,60 Hz), 7,83 (1H, s), 4,87-5,07 (1H, m), 4,53 (1H, m.), 4,09 (3H, s), 2,63 (3H, s), 2,56 (3H, s), 2,25 (1H, d, J = 12,82 Hz), 2,09 (1H, d, J = 8,85 Hz), 1,75 (2H, m.), 1,34-1,64 (4H, m); RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -133,15 (1F, s a); LC-MS: método L, TR = 2,44 min, MS (ESI) m/z: 575,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 055

rac-piridin-3-ilcarbamato de cis-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclohexilo

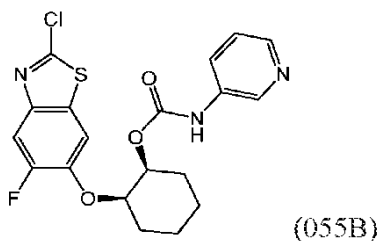


Ejemplo 055A: Carbonocloridato de cis-2-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclohexilo



En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, Se suspendió 1-02 (200 mg, 0,578 mmol) en THF anhidro (5 ml) y se trató con fosgeno (4,12 ml, 5,78 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio y el residuo se secó en el HVAC durante 2 horas. El producto en bruto se usó en la etapa siguiente. LC-MS: método H, TR = 1,20 min, MS (ESI) m/z : 364,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 055B: Piridin-3-ilcarbamato de cis-2-((2-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclohexilo



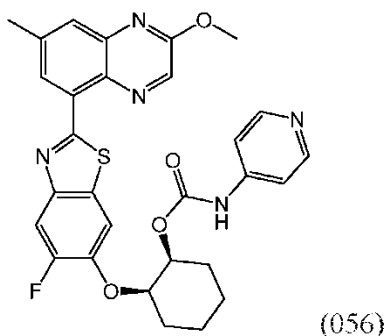
En un recipiente cargado con una barra de agitación, El ejemplo 055A (0,078 g, 0,192 mmol) se disolvió en DCM (2 ml). se añadió DIEA (0,168 ml, 0,960 mmol), seguido de piridin-3-amina (0,072 g, 0,768 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, sin procesar, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de gel de sílice de 12 g, gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexano). El disolvente se eliminó de las fracciones deseadas para dar el ejemplo 055B (0,037 g, 0,088 mmol, 45,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,62 (s a, 1H), 5,08 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,64 (s a, 1H), 2,31-2,02 (m, 2H), 1,91-1,69 (m, 4H), 1,52 (s a, 2H); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -131,17 (s, 1F); LC-MS: método H, TR = 0,86 min, MS (ESI) m/z : 422,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 055:

Se produjo el ejemplo 055 (11,2 mg, 0,02 mmol, 59 % de rendimiento) a partir del ejemplo 055B (14,05 mg, 0,033 mmol) y 1-20 (10 mg, 0,033 mmol) mediante el método descrito para el ejemplo 001A. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s a, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,60 (s a, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,16 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 5,11 (s a, 1H), 4,82 (s a, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 1,79 (m a, 2H), 1,66 (m a, 2H), 1,48 (m a, 2H); RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO-d₆) δ -133,30 (s a, 1F); LC-MS: método L, TR = 2,182 min, MS (ESI) m/z : 560,20 (M+H)⁺.

EJEMPLO 056

rac-piridin-4-ilcarbamato de cis-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclohexilo

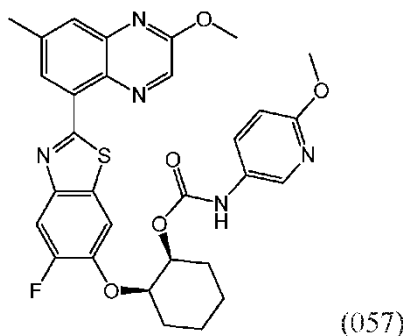


Se produjo el ejemplo 056 (7,8 mg, 0,014 mmol, 41 % de rendimiento) mediante el método descrito para el ejemplo 055. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,11 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,41 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 5,12 (m a, 1H), 4,81 (m a, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,11-1,92 (m, 2H), 1,79 (m a, 2H), 1,66 (m a, 2H), 1,48 (m a, 2H); RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO- d_6) δ -133,31 (s a, 1F); LC-MS: método L, TR = 2,208 min, MS (ESI) m/z : 560,20 (M+H) $^+$.

10 EJEMPLO 057

rac-(6-metoxipiridin-3-il)carbamato
il)oxi)ciclohexilo

de cis-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclohexilo



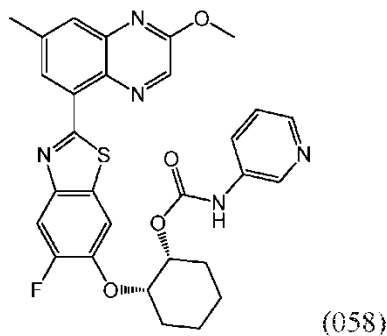
Se produjo el ejemplo 057 (8,6 mg, 0,014 mmol, 42 % de rendimiento) mediante el método descrito para el ejemplo 055. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,81 (m, 4H), 1,51 (m, 2H); RMN ^{19}F (471 MHz, CDCl_3) δ -132,49 (s, 1F); LC-MS: método H, TR = 1,30 min, MS (ESI) m/z : 590,3 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 058

25 Piridin-3-ilcarbamato
(enantiómero 1)

de

cis-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclohexilo

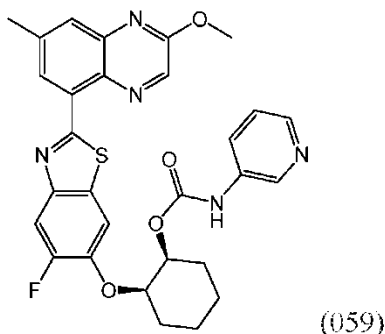


30 EJEMPLO 059

Piridin-3-ilcarbamato
(enantiómero 2)

de

cis-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclohexilo



El ejemplo 055 (10,6 mg, 0,019 mmol) se separó por SFC quirál: PIC Solution 200 SFC, columna Chiralpak IA, 21 x 250 mm, 5 micrómetros, EtOH al 40 %/CO₂ al 60 %: 45 ml/min, 15 mPa (150 Bar), 40 °C, 220 nm para producir el ejemplo 058 (pico 1, 5,1 mg, 0,009 mmol, tiempo de retención: 10,7 min, > 99 % de e.e.) y el ejemplo 059 (pico 2, 4,8 mg, 0,008 mmol, tiempo de retención: 12,9 min, > 99 % de e.e.) en forma de los productos.

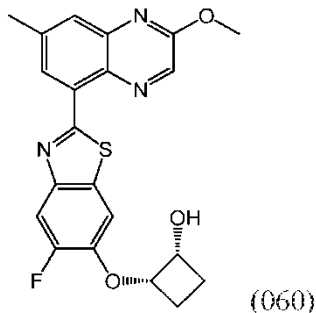
Ejemplo 058: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (s a, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,63 (s a, 1H), 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (s a, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,49 (m, 2H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -133,31 (s, 1F); LC-MS: método H, TR = 1,07 min, MS (ESI) m/z: 560,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 059:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,29 (dd, J = 8,3, 4,5 Hz, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,51 (m, 2H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -133,31 (s, 1F); LC-MS: método H, TR = 1,07 min, MS (ESI) m/z: 560,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 060

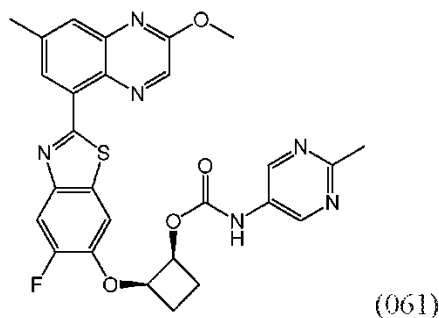
cis-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclobutanol (homoquiral)



Se produjo el ejemplo 60 (84 mg, 0,204 mmol, 76 % de rendimiento) a partir de I-09 (86 mg, 0,270 mmol) e I-20 (88 mg, 0,405 mmol) mediante el método descrito para el ejemplo 001A. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,92 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,79 (s a, 1H), 4,53 (s a, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,28-2,07 (m, 3H), 1,93 (m, 1H); RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO-d₆) δ -133,75 (s a, 1F); LC-MS: método H, TR = 1,16 min, MS (ESI) m/z: 412,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 061

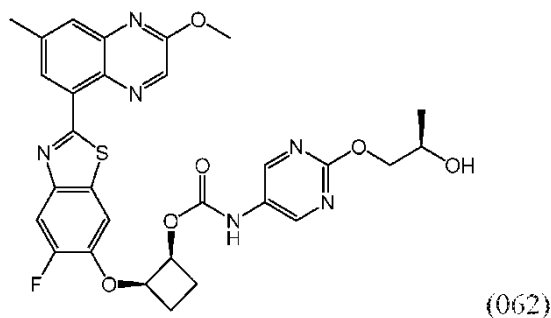
rac-(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de cis-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclobutilo



Se produjo el ejemplo 061 (5,6 mg, 0,10 mmol, 35 %) a partir de I-07 e I-20 mediante el método descrito para el ejemplo 055. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,86-10,00 (1H, m), 8,71 (1H, s), 8,59 (2H, s), 8,53 (1H, d, J= 3,22 Hz), 7,92 (1H, d, J= 11,60 Hz), 7,77-7,86 (2H, m), 5,44 (1H, d, J= 3,66 Hz), 5,15 (1H, d, J= 3,05 Hz), 4,08 (3H, s), 2,63 (3H, s), 2,39-2,45 (1H, m), 2,35 (3H, s a), 2,20-2,32 (2H, m); RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -138,91 (1F, s a); LC-MS: método L, TR = 2,20 min, MS (ESI) m/z: 547,30 (M+H)⁺.

EJEMPLO 062

(2-((R)-2-hidroxiopropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de cis-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclobutilo (homoquiral)



Se produjo el ejemplo 062 a partir de I-08 e I-31 mediante el método descrito para el ejemplo 001. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,78 (1H, s a), 8,69 (1H, s), 8,52 (1H, s a), 8,43 (2H, s a), 7,92 (1H, d, J= 11,90 Hz), 7,80 (2H, s a), 5,44 (1H, s a), 5,15 (1H, s a), 4,08 (3H, s), 3,91 (1H, s a), 3,82 (2H, s a), 3,36 (1H, d, J= 11,29 Hz), 2,62 (3H, s), 2,42 (1H, s a), 2,34 (1H, s a), 2,19-2,31 (2H, m), 1,04 (3H, s a); RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -133,81 (1F, s a); LC-MS: método L, TR = 2,19 min, MS (ESI) m/z: 607,0 (M+H)⁺.

EJEMPLOS 063 A 073

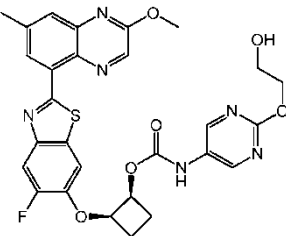
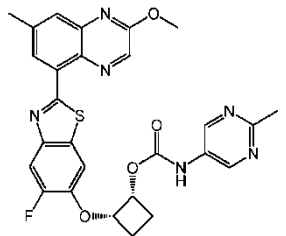
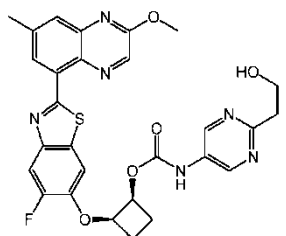
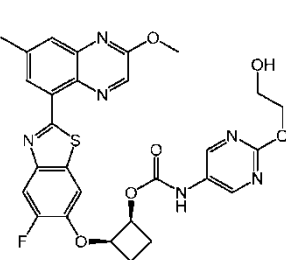
Los ejemplos adicionales siguientes se prepararon, aislaron y caracterizaron usando los métodos descritos para el ejemplo 001 y los ejemplos anteriores, a partir del diol cíclico y los intermedios de anilina correspondientes.

N.º de Ej.	Estructura	Quiralidad	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS TR (Min)/Método	RMN
063		homoquiral (de I-09)	607,3	2,20/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,64-9,87 (1H, m), 8,68 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,43 (2H, s a), 7,92 (1H, d, J=11,60 Hz), 7,80 (2H, s a), 5,44 (1H, m), 5,15 (1H, m), 4,08 (3H, s), 3,91 (1H, s a), 3,80 (2H, s a), 2,62 (3H, s), 2,41 (1H, s a), 2,34 (1H, s a), 2,18-2,31 (2H, m), 1,03 (3H, d.); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -133,84 (1F, s)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Quiralidad	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS TR (Min)/Método	RMN
064		homoquiral (de I-09)	593,0	1,09/H	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,63-9,85 (1H, m), 8,65 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,42 (2H, s a), 7,89 (1H, d, J= 11,60 Hz), 7,69-7,82 (2H, m), 5,41 (1H, m), 5,13 (1H, m), 4,06 (2H, t), 4,05 (3H, s), 3,55 (1H, s a), 2,59 (3H, s), 2,54 (2H, s), 2,40 (1H, d, J= 7,02 Hz), 2,30-2,36 (1H, m), 2,18-2,29 (2H, m); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO- d ₆) δ ppm - 133,85 (1F, s a)
065		homoquiral (de I-09)	577,0	1,06/H	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,98 (1H, s a), 8,66 (1H, s), 8,62 (2H, s), 8,48 (1H, s), 7,89 (1H, d, J= 11,60 Hz), 7,81 (1H, d, J= 7,93 Hz), 7,77 (1H, s), 5,43 (1H, s a), 5,13 (1H, d, J= 3,66 Hz), 4,05 (3H, s), 3,69 (2H, d, J= 5,80 Hz), 3,37 (1H, s a), 2,79 (2H, s a), 2,59 (3H, s), 2,42 (1H, s a), 2,33 (1H, s a), 2,25 (2H, d, J=5,80 Hz); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm - 133,86 (1F, s)
066		racémico	561,9	1,18/H	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,51 (1H, d, J= 1,54 Hz), 8,46 (1H, s), 7,86 (1H, d, J= 2,64 Hz), 7,73 (1H, d, J= 11,44 Hz), 7,69 (1H, d, J= 0,88 Hz), 7,54 (1H, s a), 7,31 (1H, d, J= 7,26 Hz), 6,54 (1H, d, J= 8,80 Hz), 6,29-6,44 (1H, m), 5,33-5,43 (1H, m), 4,96 (1H, d, J= 3,96 Hz), 4,06 (3H, s), 3,71 (3H, s a), 2,57 (3H, s), 2,30 (4H, d, J= 5,28 Hz); RMN ¹⁹ F (376 MHz, CDCl ₃) δ ppm - 134,04 (1F, s a)
067		homoquiral (de I-08)	547,30	2,191	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,93 (s a, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,88 (d, J= 11,6 Hz, 1H), 7,82-7,69 (m, 2H), 5,42 (s a, 1H), 5,13 (s a, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,45-2,12 (m, 4H); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -133,88 (1F, s a)

(continuación)

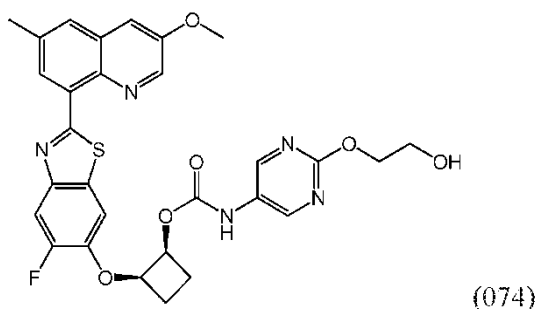
N.º de Ej.	Estructura	Quiralidad	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS TR (Min)/Método	RMN
068		homoquiral (de I-08)	593,0	1,07/H	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,76 (1H, s a), 8,66 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,42 (2H, s a), 7,90 (1H, d, J= 11,60 Hz), 7,78 (2H, s a), 5,42 (1H, s a), 5,13 (1H, s a), 4,06 (5H, s), 3,55 (1H, s a), 2,59 (3H, s), 2,54 (2H, s), 2,40 (1H, s a), 2,32 (1H, s a), 2,16-2,29 (2H, m); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -133,83 (1F, s a)
069		homoquiral (de I-09)	547,3	2,186/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,76-10,06 (1H, m), 8,66 (1H, s), 8,57 (2H, s), 8,48 (1H, s), 7,89 (1H, d, J= 11,60 Hz), 7,71-7,82 (2H, m), 5,42 (1H, m), 5,14 (1H, m), 4,05 (3H, s), 2,59 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,14-2,45 (4H, m); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -133,86 (1F, s a)
070		homoquiral (de I-08)	577,2	2,075/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,96 (1H, s a), 8,66 (1H, s), 8,61 (2H, s), 8,48 (1H, s), 7,89 (1H, d, J= 11,60 Hz), 7,71-7,83 (2H, m), 5,42 (1H, m), 5,13 (1H, m), 4,05 (3H, s), 3,67 (2H, d, J= 5,19 Hz), 2,77 (2H, s a), 2,54 (3H, s), 2,37-2,45 (1H, m), 2,33 (1H, m), 2,25 (2H, d, J=5,49 Hz); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -133,88 (1F, s a)
071		racémico (de I-07)	593,5	2,135/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,64-9,87 (1H, m), 8,70 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,43 (2H, s a), 7,93 (1H, d, J= 11,60 Hz), 7,75-7,86 (2H, m), 5,43 (1H, d, J= 3,66 Hz), 5,14 (1H, s a), 4,78 (1H, s a), 4,08 (3H, s), 4,04 (2H, s a), 3,51-3,62 (2H, m), 2,62 (3H, s), 2,24 (4H, m); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -133,82 (1F, s a)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Quiralidad	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS TR (Min)/Método	RMN
072		homoquiral (de 1-08)	561,9	1,21/H	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,59 (1H, d, J= 1,54 Hz), 8,54 (1H, s), 7,94 (1H, d, J= 2,42 Hz), 7,81 (1H, d, J= 11,22 Hz), 7,76 (1H, s), 7,57-7,68 (1H, m), 7,34-7,46 (1H, m), 6,61 (1H, d, J= 8,80 Hz), 6,35-6,53 (1H, m), 5,31-5,56 (1H, m), 4,89-5,21 (1H, m), 4,14 (3H, s), 3,79 (3H, s a), 2,65 (3H, s), 2,38 (4H, d, J= 4,84 Hz); RMN ¹⁹ F (376 MHz, CDCl ₃) δ ppm -134,03 (1F, s a)
073		homoquiral (de I-09)	561,9	1,21/H	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,59 (1H, d, J= 1,54 Hz), 8,54 (1H, s), 7,94 (1H, d, J= 2,64 Hz), 7,81 (1H, d, J= 11,22 Hz), 7,76 (1H, d, J= 0,88 Hz), 7,57-7,68 (1H, m), 7,39 (1H, d, J= 7,70 Hz), 6,61 (1H, d, J= 8,80 Hz), 6,46 (1H, s a), 5,46 (1H, d, J= 6,82 Hz), 4,97-5,10 (1H, m), 4,14 (3H, s), 3,79 (3H, s a), 2,65 (3H, s), 2,38 (4H, d, J= 4,84 Hz); RMN ¹⁹ F (376 MHz, CDCl ₃) δ ppm -134,04 (1F, s a)

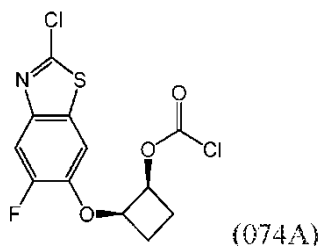
EJEMPLO 074

5 (2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de cis-2-((5-fluoro-2-(3-metoxi-6-metilquinolin-8-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclobutilo (homoquiral)



Ejemplo 074A: Carbonocloridato de cis-2-((2-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclobutilo

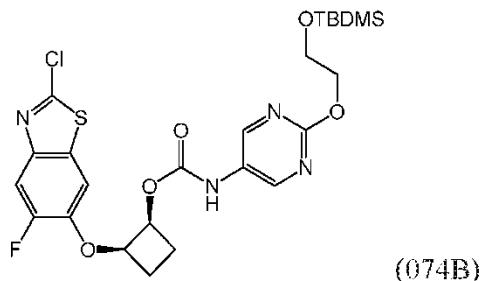
10



Se disolvió I-08 (80 mg, 0,251 mmol) en THF (5 ml) y se trató con fosgeno (1,795 ml, 2,51 mmol) a temperatura

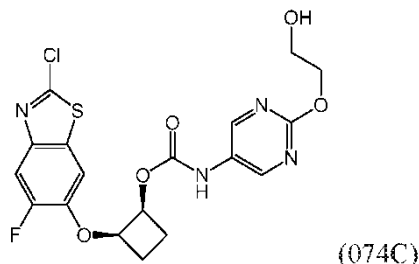
ambiente durante 18 horas. Al día siguiente, el disolvente se eliminó y el residuo se secó en la HVAC durante 1 hora. El producto en bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación. LC-MS: método H, TR = 1,09 min, MS (ESI) m/z: 336,0 (M+H)⁺.

- 5 Ejemplo 074B: (2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)pirimidin-5-il)carbamato de cis-2-((2-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclobutilo



- 10 En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, se disolvió el intermedio I-30 (0,135 g, 0,502 mmol) en DCM (4 ml) y se mezcló con piridina (0,061 ml, 0,753 mmol). A la mezcla se le añadió el ejemplo 074A (0,084 g, 0,251 mmol) en DCM (2 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hora. Después se eliminó el disolvente y el residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación. LC-MS: método H, TR = 1,27 min, MS (ESI) m/z: 569,0 (M+H)⁺.

- 15 Ejemplo 074C: (2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de cis-2-((2-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclobutilo



- 20 El ejemplo 074B (0,142 g, 0,25 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se añadió HCl (4 M en dioxano) (1 ml, 4,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La LC/MS mostró reacción parcial. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, el disolvente se eliminó y el producto se usó sin purificación. LC-MS: método H, TR = 0,85 min, MS (ESI) m/z: 455,0 (M+H)⁺.

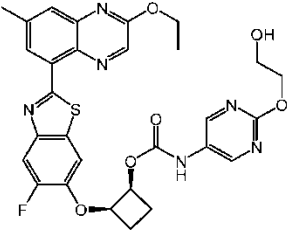
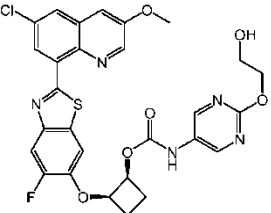
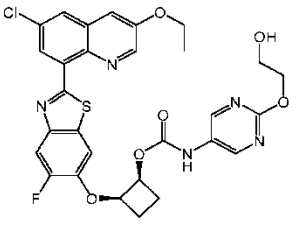
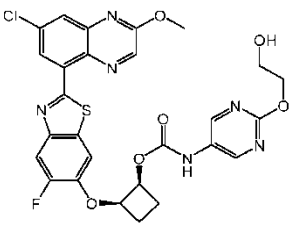
- 25 Ejemplo 074:

- En un recipiente cargado con una barra de agitación, El ejemplo 074A (11,37 mg, 0,025 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml). Se añadió I-28 (11,22 mg, 0,038 mmol), seguido de Na₂CO₃ (0,30 ml, 0,600 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,042 mg, 2,500 μmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 30 minutos. Después de enfriar a TA, la reacción se diluyó con EtOAc (10 ml)/H₂O(5 ml). Después de la separación, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, método D para dar el ejemplo 074 (5,0 mg, 0,008 mmol, 34 % de rendimiento) en forma del producto. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,69-9,87 (1H, m), 8,78 (1H, d, J= 2,44 Hz), 8,58 (1H, s), 8,46 (2H, s a), 7,92 (1H, d, J= 11,60 Hz), 7,86 (2H, d, J= 3,05 Hz), 7,82 (1H, d, J= 8,24 Hz), 5,44 (1H, s a), 5,15 (1H, s a), 4,07 (2H, s a), 3,99 (3H, s), 3,59 (1H, s a), 3,37 (2H, s a), 2,61 (3H, s), 2,19-2,46 (4H, m); RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -134,39 a -133,94 (1F, m); LC-MS: método H, TR = 0,95 min, MS (ESI) m/z: 592,1 (M+H)⁺.

EJEMPLOS 075 A 083

- 40 Los ejemplos adicionales siguientes se prepararon, aislaron y caracterizaron usando los métodos descritos para el ejemplo 074 y los ejemplos anteriores, a partir del diol cíclico y los intermedios de ácido/éster borónico adecuados.

45

N.º de Ej.	Estructura	Quiralidad	LCMS [M+H] + m/z	LCMS TR (Min)/Método	RMN
075		homoquiral (de I-08)	607,1	1,13/H	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,54-8,59 (1H, m), 8,51 (1H, s), 8,48 (2H, s), 7,80 (1H, d, J= 11,22 Hz), 7,73 (1H, d, J= 0,88 Hz), 7,37 (1H, d, J= 7,92 Hz), 6,51-6,74 (1H, m), 5,47 (1H, d, J= 6,38 Hz), 5,04 (1H, d, J= 3,96 Hz), 4,58 (2H, d, J= 7,04 Hz), 4,29-4,43 (2H, m), 3,89 (2H, s a), 2,64 (3H, s), 2,27-2,56 (4H, m), 1,51 (3H, t, J= 7,04 Hz), 1,27 (1H, t, J= 7,04 Hz)
076		homoquiral (de I-08)	612,0	1,08/H	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,74 (1H, s a), 8,81 (1H, d, J= 2,14 Hz), 8,55 (1H, s), 8,40 (2H, s a), 8,15 (1H, s), 7,85-7,98 (2H, m), 7,78 (1H, d, J= 8,24 Hz), 5,41 (1H, s a), 5,14 (1H, s a), 3,97 (5H, s), 3,43 (2H, s a), 2,30-2,44 (2H, m), 2,24 (2H, m); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -133,61 (1F, s)
077		homoquiral (de I-08)	626,0	1,13/H	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,56-9,88 (1H, m), 8,79 (1H, d, J= 2,44 Hz), 8,54 (1H, s), 8,40 (2H, s a), 8,13 (1H, s), 7,85-7,99 (2H, m), 7,80 (1H, d, J= 7,93 Hz), 5,34-5,47 (1H, m), 4,98-5,22 (1H, m), 4,24 (2H, c, J= 6,71 Hz), 4,00 (2H, s a), 3,42 (3H, d, J= 5,80 Hz), 2,30-2,44 (2H, m), 2,17-2,30 (2H, m), 1,44 (3H, t, J= 6,87 Hz); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -133,71 (1F, s)
078		homoquiral (de I-08)	613,0	1,15/H	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,71 (1H, s a), 8,67 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,38 (2H, s a), 7,95 (1H, d, J= 2,14 Hz), 7,87 (1H, d, J= 11,29 Hz), 7,73 (1H, d, J= 8,24 Hz), 5,40 (1H, s a), 5,13 (1H, s a), 4,05 (3H, s), 3,98 (2H, s a), 3,49 (2H, s), 2,24 (4H, s a); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -133,38 (1F, s a)

(continuación)

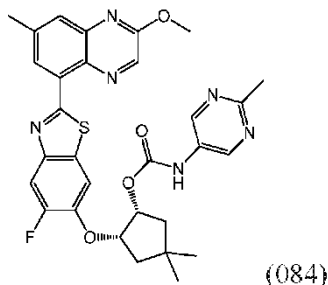
N.º de Ej.	Estructura	Quiralidad	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS TR (Min)/Método	RMN
079		racémico (de I-07)	612,30	2,16/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,70-9,83 (1H, m), 8,85 (1H, d, J= 2,75 Hz), 8,59 (1H, d, J= 2,14 Hz), 8,43 (2H, s a), 8,19 (1H, d, J= 2,44 Hz), 7,89-8,02 (2H, m), 7,83 (1H, d, J= 8,24 Hz), 5,44 (1H, d, J= 3,36 Hz), 5,16 (1H, s a), 4,79 (1H, s a), 4,03 (2H, s a), 4,00 (3H, s), 3,57 (1H, s a), 2,17-2,46 (4H, m) RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -133,65 (1F, s a)
080		homoquiral (de I-08)	604,0	1,04/H	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,74 (1H, s a), 8,83 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,40 (2H, s a), 7,90 (1H, d, J= 11,29 Hz), 7,77 (1H, d, J= 8,24 Hz), 5,42 (1H, s a), 5,15 (1H, s a), 4,10 (3H, s), 4,00 (2H, s a), 3,37-3,61 (2H, m), 2,14-2,47 (4H, m); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -133,18 (1F, s a)
081		homoquiral (de I-08)	596,0	1,04/H	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,60-9,88 (1H, m), 8,79 (1H, s a), 8,42 (3H, s a), 7,89-7,96 (2H, m), 7,87 (1H, d, J= 6,41 Hz), 7,81 (1H, d, J= 8,24 Hz), 5,29-5,55 (1H, m), 5,02-5,25 (1H, m), 3,95-4,07 (5H, m), 3,47-3,52 (3H, m), 2,31-2,46 (2H, m), 2,26 (2H, m); RMN ¹⁹ F (471 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -117,45 (1F, s), -141,88 a -135,45 (1F, m)
082		racémico (de I-07)	566,2	2,22/L	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,70-10,00 (1H, m), 8,85 (1H, d, J= 2,75 Hz), 8,45-8,64 (3H, m), 8,18 (1H, d, J= 2,14 Hz), 7,93 (2H, dd, J=7,17, 4,42 Hz), 7,83 (1H, d, J= 8,24 Hz), 5,44 (1H, d, J= 5,49 Hz), 5,16 (1H, d, J= 4,58 Hz), 3,99 (3H, s), 2,30 (7H, s a)
083		racémico (de I-13)	589,1	1,25/H	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,75 (1H, s), 8,63 (2H, s), 8,56 (1H, d, J= 1,76 Hz), 8,03 (1H, d, J= 8,36 Hz), 7,93 (1H, d, J= 11,44 Hz), 7,85 (1H, s), 5,36 (1H, s), 5,17 (1H, s), 4,10 (3H, s), 2,66-2,71 (1H, m), 2,64 (3H, s), 2,40 (3H, s), 1,78-2,17 (4H, m), 1,21 (3H, s), 1,14 (3H, s); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -133,61 (1F, s)

EJEMPLO 084

(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (cis)-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-4,4-

5

dimetilciclopentilo enantiómero 1

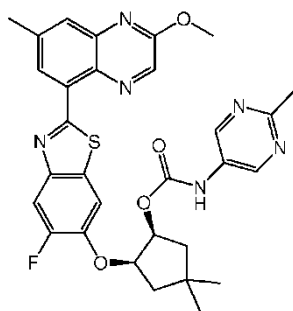


(084)

EJEMPLO 085

10 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (cis)-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-4,4-

dimetilciclopentilo enantiómero 2



(085)

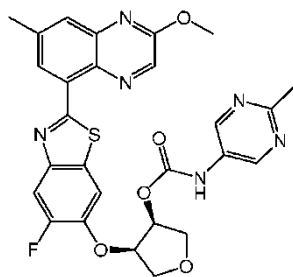
15 El ejemplo 083 (7 mg, 0,012 mmol) se separó por SFC quiral: Waters Berger MGII SFC, Chiralpak IB, 30 x 250 mm, columna de 5 micrómetros; MeOH al 35 %/EtOH(1:1)/CO₂ al 65 %, 85 ml/min, 15 mPa (150 Bar), 40 °C, 220 nm.

20 El 1^{er} estereoisómero para eluir (tiempo de retención: 7,41 min) es el ejemplo 084: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,67 (2H, s), 8,59 (1H, d, J= 1,76 Hz), 8,55 (1H, s), 7,80 (1H, d, J= 11,44 Hz), 7,77 (1H, s), 7,49 (1H, d, J= 7,70 Hz), 6,56 (1H, s a), 5,38 (1H, d, J= 3,96 Hz), 4,95-5,03 (1H, m), 4,14 (3H, s), 2,66 (3H, s), 2,60 (3H, s), 1,94-2,13 (4H, m), 1,27 (3H, s), 1,15 (3H, s); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -133,34 (1F, s); LC-MS: método H, TR = 1,27 min, MS (ESI) m/z: 589,2 (M+H)⁺.

25 El 2^o estereoisómero para eluir (tiempo de retención: 11,47 min) es el ejemplo 085: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,67 (2H, s), 8,59 (1H, d, J= 1,76 Hz), 8,55 (1H, s), 7,79 (1H, d, J= 11,44 Hz), 7,77 (1H, s), 7,48 (1H, d, J= 7,70 Hz), 6,57 (1H, s a), 5,28-5,52 (1H, m), 4,99 (1H, c, J= 4,77 Hz), 4,14 (3H, s), 2,65 (3H, s), 2,60 (3H, s), 1,94-2,13 (4H, m), 1,26 (3H, s), 1,15 (3H, s); RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -133,35 (1F, s a); LC-MS: método H, TR = 1,27 min, MS (ESI) m/z: 589,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 086

30 rac-(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de cis-4-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)tetrahidrofuran-3-ilo



(086)

35

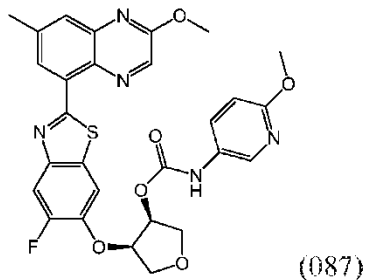
Se produjo el ejemplo 086 a partir de 1-15 e I-20 mediante el método descrito para el ejemplo 001. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,14-9,98 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,54 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz,

1H), 7,92 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 5,56 (c, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,30 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,25 (dd, $J = 9,6$, 5,8 Hz, 1H), 4,12 (dd, $J = 9,9$, 5,5 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,94 (ddd, $J = 9,8$, 7,6, 4,5 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,39 (s, 3H); LC-MS: método L, TR = 1,781 min, MS (ESI) m/z : 563,15 (M+H)⁺.

5 EJEMPLO 087

rac-(6-metoxipiridin-3-il)carbamato
il)oxi)tetrahidrofuran-3-ilo

de cis-4-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-

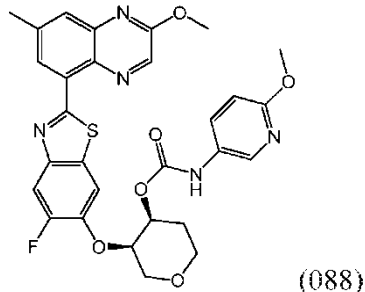


Se produjo el ejemplo 087 a partir de 1-15 e I-20 mediante el método descrito para el ejemplo 001: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (s a, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 5,26 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,24 (dd, $J = 9,5$, 5,8 Hz, 1H), 4,11 (dd, $J = 9,8$, 5,5 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,92 (d, $J = 4,3$ Hz, 2H), 3,65 (s a, 3H), 2,59 (s, 3H); LC-MS: método H, TR = 1,15 min, MS (ESI) m/z : 578,3 (M+H)⁺.

EJEMPLO 088

20 rac-(6-metoxipiridin-3-il)carbamato
il)oxi)tetrahidro-2H-piran-4-ilo

de cis-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-

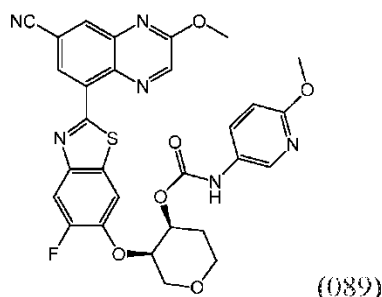


Se produjo el ejemplo 088 a partir de I-16 e I-20 mediante el método descrito para el ejemplo 053: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,57 (s a, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,10 (s a, 1H), 8,00 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,65 (s a, 1H), 5,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,87 (s a, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,89 (s a, 1H), 3,74 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 2,88 (s, 4H), 2,15 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,89 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H); LC-MS: método L, TR = 2,01 min, MS (ESI) m/z : 592,05 (M+H)⁺.

EJEMPLO 089

rac-(6-metoxipiridin-3-il)carbamato
il)oxi)tetrahidro-2H-piran-4-ilo

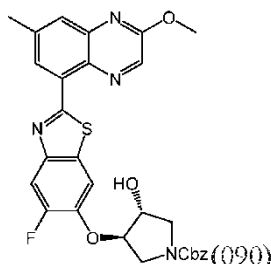
de cis-3-((2-(7-cian-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-



Se produjo el ejemplo 089 a partir de I-16 e I-25 mediante el método descrito para el ejemplo 053: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,95 (s, 1H), 8,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,13-8,05 (m, 2H), 8,00 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,65 (s a, 1H), 6,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,21 (s a, 1H), 4,92 (s a, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,02 (s a, 1H), 3,88 (s a, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,17 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H); RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ -132,28 (s a, 1F); LC-MS: método L, TR = 1,04 min, MS (ESI) m/z : 603,2 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 090

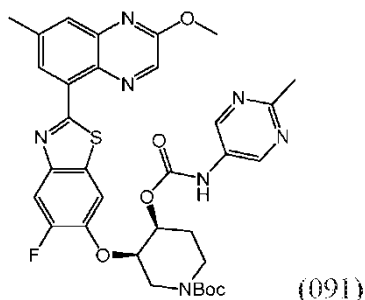
rac-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de trans-bencilo



En atmósfera de nitrógeno, se mezcló I-27 (72 mg, 0,211 mmol) con 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilato de bencilo (185 mg, 0,844 mmol) en DMF (1 ml). Se añadió Cs_2CO_3 anhidro (103 mg, 0,316 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó añadiendo 20 ml de EtOAc y 20 ml de agua. Después de la separación, la capa ac. se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (24 g de sílice) y se eluyó con gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexano. Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se eliminó para dar el ejemplo 090 (177 mg, 0,316 mmol, 150 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo, que contiene algo de material de partida sin reaccionar. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,62 (1H, d, J = 1,76 Hz), 8,56 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 11,44 Hz), 7,78 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 7,70 Hz), 7,31-7,43 (5H, m), 5,18 (2H, s a), 4,78 (1H, s a), 4,58 (1H, s a), 4,14 (3H, s), 3,82-3,99 (2H, m), 3,80 (1H, s), 3,63 (1H, dd, J = 19,81, 11,88 Hz), 2,66 (3H, s); RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -140,59 a -128,86 (1F, m); LC-MS: método H, TR = 1,27 min, MS (ESI) m/z : 561,1 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 091

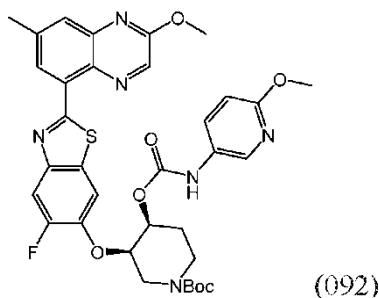
rac-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-4-(((2-metilpirimidin-5-il)carbamoil)oxi)piperidin-1-carboxilato de cis-*tert*-butilo



Se produjo el ejemplo 091 a partir de I-17 e I-20 mediante el método descrito para el ejemplo 001 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,72-8,68 (m, 1H), 8,67 (s, 2H), 8,52 (s a, 1H), 8,04 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,78 (s, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,32-3,20 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,14-1,98 (m, 2H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,00 (s, 9H); RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO- d_6) δ -133,36 (s, 1F); LC-MS: método L, TR = 2,427 min, MS (ESI) m/z : 676,2 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 092

rac-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-4-(((6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)oxi)piperidin-1-carboxilato de cis-*tert*-butilo

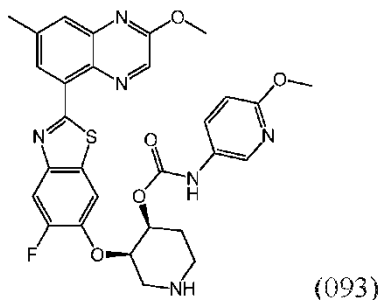


Se produjo el ejemplo 092 a partir de I-17 e I-20 mediante el método descrito para el ejemplo 001. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,55 (s a, 1H), 8,18 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,97 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 6,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,27 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,09-2,94 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,40 (m, 2H), 1,02 (s, 9H); RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO- d_6) δ -133,30 (s a, 1F); LC-MS: método M, TR = 2,677 min, MS (ESI) m/z : 691,20 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 093

rac-(6-metoxipiridin-3-il)carbamato de

cis-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)piperidin-4-ilo

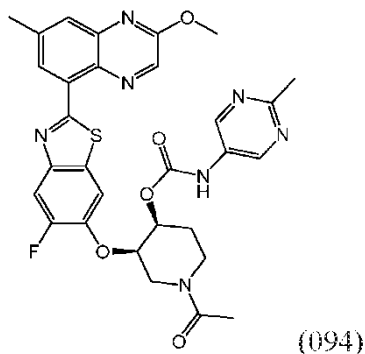


El ejemplo 092 (37 mg, 0,054 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) y se trató con TFA (500 μl , 6,49 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, método D, para proporcionar el ejemplo 093 (2,5 mg, 0,004 mmol, 8 % de rendimiento) en forma del producto. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,53 (1H, s a), 8,63 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,08 (1H, s a), 7,98 (1H, d, J = 7,93 Hz), 7,90 (1H, d, J = 11,29 Hz), 7,77 (1H, s), 7,64 (1H, s a), 6,67 (1H, d, J = 8,85 Hz), 5,15 (1H, s a), 4,79 (1H, s a), 4,04 (4H, s), 3,24 (1H, s a), 3,05 (1H, d, J = 12,51 Hz), 2,92-3,01 (1H, m), 2,81 (1H, s a), 2,54 (6H, s), 1,97-2,11 (1H, m), 1,80-1,88 (1H, m); RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -132,44 (1F, s a); LC-MS: método L, TR = 1,757 min, MS (ESI) m/z : 590,45 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 094

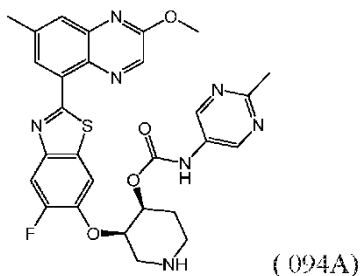
rac-(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de

cis-1-acetil-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)piperidin-4-ilo



Ejemplo 094A:

(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de cis-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)piperidin-4-ilo, sal TFA



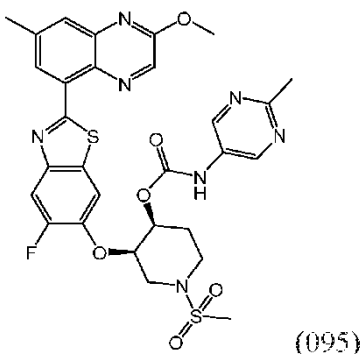
En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, El ejemplo 091 (136 mg, 0,201 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) y se trató con TFA (1 ml, 12,98 mmol) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se eliminó el disolvente al vacío y el residuo se secó en el HVAC durante 2 horas para dar el producto en bruto que se usó sin purificación. LC-MS: método H, TR = 0,85 min, MS (ESI) m/z : 576,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 094:

En un recipiente cargado con una barra de agitación, El ejemplo 094A (35 mg, 0,051 mmol) se disolvió en THF (1 ml) y se añadió piridina (0,012 ml, 0,152 mmol), seguido de Ac₂O (4,79 μ l, 0,051 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, método D, para dar el ejemplo 094 (11,7 mg, 0,019 mmol, 37 % de rendimiento) en forma del producto. LC-MS: método L, TR = 1,968 min, MS (ESI) m/z : 618,30 (M+H)⁺.

EJEMPLO 095

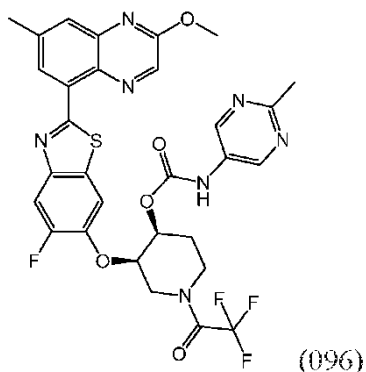
rac-(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de cis-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-1-(metilsulfonyl)piperidin-4-ilo



En un recipiente cargado con una barra de agitación, El ejemplo 094A (13 mg, 0,023 mmol) se suspendió en DCM (1 ml), se añadió cloruro de metanosulfonilo (12,94 mg, 0,113 mmol), seguido de DIEA (0,032 ml, 0,181 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se eliminó el disolvente con el evaporador rotatorio y el residuo se purificó en HPLC preparativa de fase inversa, método D, para dar el ejemplo 095 (5,2 mg, 0,008 mmol, 35 % de rendimiento) en forma del producto. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,96 (1H, s a), 8,64 (3H, d, J = 13,12 Hz), 8,49 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 7,93 Hz), 7,92 (1H, d, J = 11,29 Hz), 7,78 (1H, s), 5,17 (1H, d, J = 7,32 Hz), 4,98 (1H, s a), 4,05 (3H, s), 3,69-3,83 (1H, m), 3,20-3,34 (1H, m), 2,97 (3H, s), 2,59 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,20 (1H, d, J = 9,46 Hz), 2,01 (1H, s a), 1,03 (1H, d, J = 5,80 Hz); RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -132,69 (1F, s a); LC-MS: método L, TR = 2,031 min, MS (ESI) m/z : 654,25 (M+H)⁺.

EJEMPLO 096

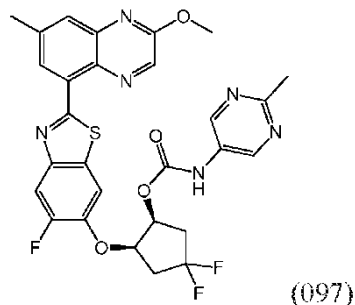
rac-(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de cis-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-4-ilo



El ejemplo 096 se aisló como producto secundario de la reacción para producir el ejemplo 095. LC-MS: método L, TR = 2,272 min, MS (ESI) m/z : 672,5 (M+H)⁺.

EJEMPLO 097

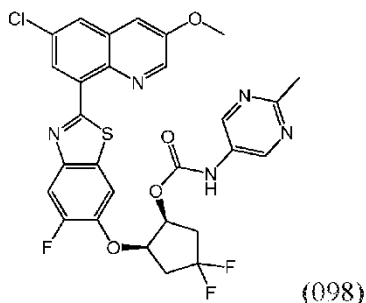
rac-(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de cis-4,4-difluoro-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclopentilo



Se produjo el ejemplo 097 a partir de I-10 e I-20 mediante el método descrito para el ejemplo 053. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,02 (1H, s a), 8,75 (1H, s), 8,63 (2H, s), 8,56 (1H, d, J = 1,76 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,14 Hz), 7,96 (1H, d, J = 11,66 Hz), 7,85 (1H, s), 5,53 (1H, d, J = 4,40 Hz), 5,32 (1H, d, J = 4,62 Hz), 4,10 (3H, s), 2,82-2,99 (1H, m), 2,71-2,81 (1H, m), 2,64 (3H, s), 2,54-2,62 (2H, m), 2,39 (3H, s); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -85,28 a -78,90 (2F, m), -133,42 (1F, s); LC-MS: método H, TR = 1,13 min, MS (ESI) m/z : 597,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 098

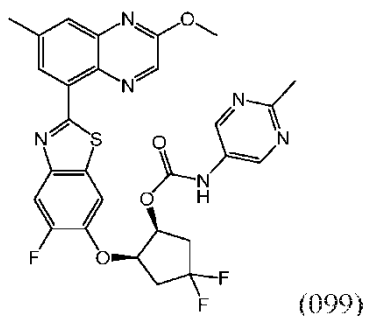
rac-(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de cis-2-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-nuorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-4,4-difluorociclopentilo



Se produjo el ejemplo 098 a partir de I-10 y el intermedio 1-29 mediante el método descrito para el ejemplo 053. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88-8,83 (m, 1H), 8,74 (s a, 2H), 8,62-8,55 (m, 1H), 8,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,37 (s a, 1H), 5,17 (s a, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,98-2,80 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,41-2,27 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 1H); RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO-d₆) δ -82,56 s -84,40 (m, 2F), -133,53 (s, 1F); LC-MS: método L, TR = 2,442 min, MS (ESI) m/z : 616,20 (M+H)⁺.

EJEMPLO 099

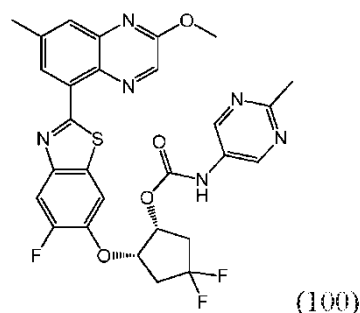
(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (cis)-4,4-difluoro-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclopentilo (homoquiral)



5 Se produjo el ejemplo 099 a partir de I-12 e I-20 mediante el método descrito para el ejemplo 053. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,98 (s a, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 5,49 (s a, 1H), 5,32 (s a, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,98-2,68 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO-d₆) δ -81,18 a -85,01 (m, 2F), -133,36 (s, 1F); LC-MS: método L, TR = 2,271 min, MS (ESI) m/z: 597,10 (M+H)⁺.

EJEMPLO 100

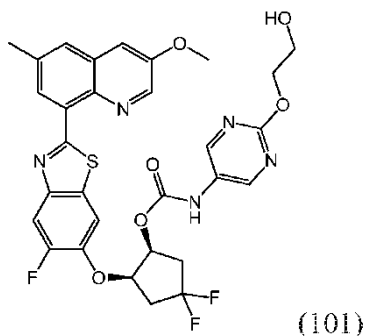
(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (cis)-4,4-difluoro-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclopentilo (homoquiral)



20 Se produjo el ejemplo 099 a partir de I-11 e I-20 mediante el método descrito para el ejemplo 053. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,95 (1H, s a), 8,64 (1H, s), 8,56 (2H, s), 8,46 (1H, s), 7,99 (1H, d, J= 7,93 Hz), 7,87 (1H, d, J= 11,60 Hz), 7,77 (1H, s), 5,39-5,55 (1H, m), 5,30 (1H, s a), 4,04 (3H, s), 2,85 (1H, d, J= 16,48 Hz), 2,66-2,78 (1H, m), 2,58 (2H, m), 2,54 (3H, s), 2,32 (3H, s); RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -84,29 a -81,53 (2F, m), -133,53 a -133,25 (1F, s); LC-MS: método L, TR = 2,270 min, MS (ESI) m/z: 597,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 101

(2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (cis)-4,4-difluoro-2-((5-fluoro-2-(3-metoxi-6-metilquinolin-8-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclopentilo (homoquiral)

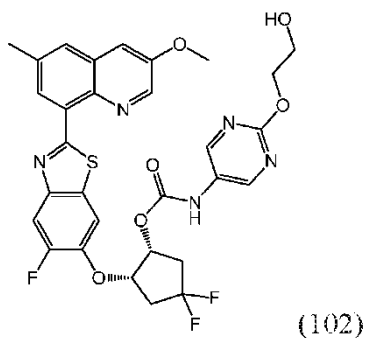


30 Se produjo el ejemplo 101 a partir de I-12, I-20 y el intermedio I-30 mediante el método descrito para el ejemplo 053. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (s a, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,47 (s a, 2H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,49 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 2,95-2,67

(m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,54 (s, 3H); LC-MS: método L, TR = 2,19 min, MS (ESI) m/z : 643,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 102

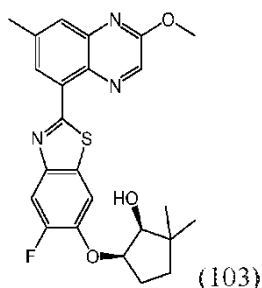
- 5 2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (cis)-4,4-difluoro-2-((5-fluoro-2-(3-metoxi-6-metilquinolin-8-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)ciclopentilo (homoquiral



- 10 Se produjo el ejemplo 102 a partir de I-11, I-20 y el intermedio I-30 mediante el método descrito para el ejemplo 053. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,82 (s a, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,46 (m, 3H), 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,48 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 2,95-2,65 (m, 2H), 2,63-2,59 (m, 2H), 2,58 (s, 3H); RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO-d₆) δ -81,43 a -84,12 (m, 2F), -133,23 (s, 1F); LC-MS: método L, TR = 2,20 min, MS (ESI) m/z : 665,0 (M+Na)⁺.

- 15 EJEMPLO 103

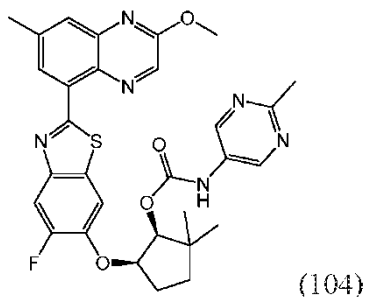
rac-cis-5-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-2,2-dimetilciclopentanol



- 20 Se produjo el ejemplo 103 a partir de I-14 e I-20 mediante el método descrito para el ejemplo 001 A. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,70 (1H, s), 8,55 (1H, s), 7,88-7,97 (2H, m), 7,80 (1H, s), 4,87 (1H, d, J = 6,71 Hz), 4,68 (1H, d, J = 5,80 Hz), 4,07 (3H, s), 3,73 (1H, t, J = 5,34 Hz), 2,61 (3H, s), 2,19 (1H, d, J = 7,93 Hz), 1,80 (1H, d, J = 5,19 Hz), 1,59-1,72 (1H, m), 1,37 (1H, dd, J = 12,66, 6,56 Hz), 1,03 (6H, d, J = 2,44 Hz); LC-MS: método M, TR = 2,716 min, MS (ESI) m/z : 454,20 (M+H)⁺.
- 25

EJEMPLO 104

- 30 rac-(2-metil-pirimidin-5-il)carbamato de cis-5-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-2,2-dimetilciclopentilo



- 35 Se produjo el ejemplo 104 (10,8 mg, 0,017 mmol, 32 % de rendimiento) a partir del ejemplo 103 (28 mg, 0,054 mmol) mediante el procedimiento descrito para el ejemplo 055. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,84 (1H, s a), 8,63

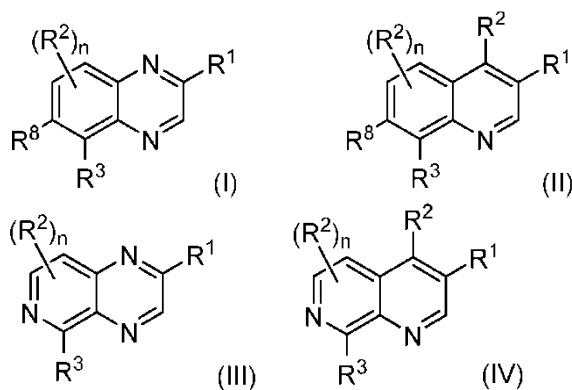
ES 2 800 313 T3

(1H, s), 8,58 (2H, s a), 8,45 (1H, s), 7,91 (1H, d, $J=7,93$ Hz), 7,81 (1H, d, $J=11,60$ Hz), 7,74 (1H, s), 5,14 (1H, d, $J=6,41$ Hz), 4,83 (1H, s a), 4,02 (3H, s), 2,56 (3H, s), 2,46 (3H, s a), 2,37 (2H, d, $J=5,80$ Hz), 1,86 (1H, s a), 1,73 (1H, s a), 1,44-1,56 (1H, m), 1,05-1,15 (6H, m); RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -133,68 (1F, s a); *LC-MS*: método L, TR = 2,521 min, MS (ESI) m/z : 589,20 (M+H) $^+$.

5

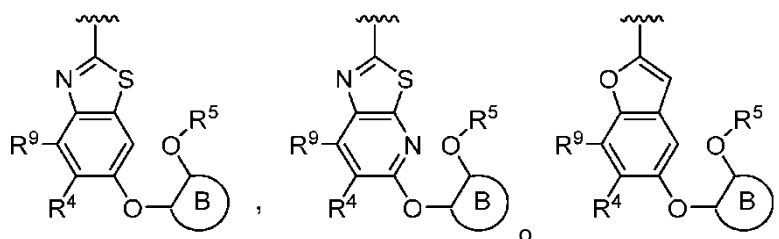
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) a (IV):



o un estereoisómero o una sal del mismo, en donde

R^1 es metilo, metoxi, etoxi, OCHF_2 o $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$;
 R^2 es F, Cl, CN, metilo, hidroximetilo, metoxi o difluorometilo;
 R^3 es



R^4 es H o F;

El anillo B, junto con los dos átomos de carbono a través de los cuales está unido, es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo o piperadinilo, estando cada uno de estos sustituido con 0-3 R^d ;

R^5 es $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^6$;

R^6 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo, estando cada uno de estos sustituido con 0-2 R^7 ;

R^7 es F, Cl, CN, hidroxi, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , hidroxi alquilo C_{1-4} , $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^c$, $-\text{O}-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{S}-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{O}-\text{hidroxialquilo } \text{C}_{1-4}$, $\text{O}-\text{fluoroalquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{O}-\text{PO}_3^{2-}$, $-\text{alquil } \text{C}_{1-4}-\text{O}-\text{PO}_3^{2-}$ u $-\text{O}-\text{alquil } \text{C}_{1-4}-\text{O}-\text{PO}_3^{2-}$;

R^8 es H o F;

R^9 es H, F, Cl, CH_3 o CHF_2 ;

R^a es H o alquilo C_{1-4} ;

R^c es H, alquilo C_{1-4} o hidroxi alquilo C_{1-4} ;

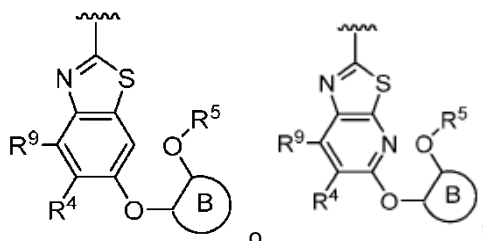
R^d es F, alquilo C_{1-4} , $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, fluoroalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-3} o fluoroalcoxi C_{1-3} y n es de 1 a 3.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 o un estereoisómero o una sal del mismo, en donde

R^1 es metoxi o etoxi;

R^2 es F, Cl, CN o metilo;

R^3 es



R^4 es H o F;

El anillo B, junto con los dos átomos de carbono a través de los cuales está unido, es un ciclobutilo, un ciclopentilo o un ciclohexilo, estando cada uno de estos sustituido con 0-2 R^d;

R⁵ es C(O)NHR⁶;

R⁶ es piridinilo o pirimidinilo, estando cada uno de estos sustituido con 0-2 R⁷;

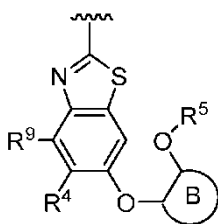
- 5 R⁷ es F, Cl, CN, hidroxilo, metilo, CF₃, CHF₂, CH₂OH, CH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OH, -OCH₃, -OCF₃-OCHF₂, -CH₂CH(CH₃)OH, -O-CH₂CH(CH₃)OH, , -O-PO₃⁻², CH₂O-PO₃⁻², CH₂CH₂O-PO₃⁻², -OCH₂CH₂O-PO₃⁻², CH₂CH(CH₃)O-PO₃⁻² o -O-CH₂CH(CH₃)O-PO₃⁻²;

R⁸ es H o F;

R⁹ es H; y

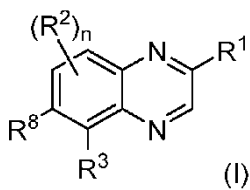
- 10 R^d es F o metilo.

3. Un compuesto de cualquier reivindicación anterior o un estereoisómero o una sal del mismo, en donde R³ es



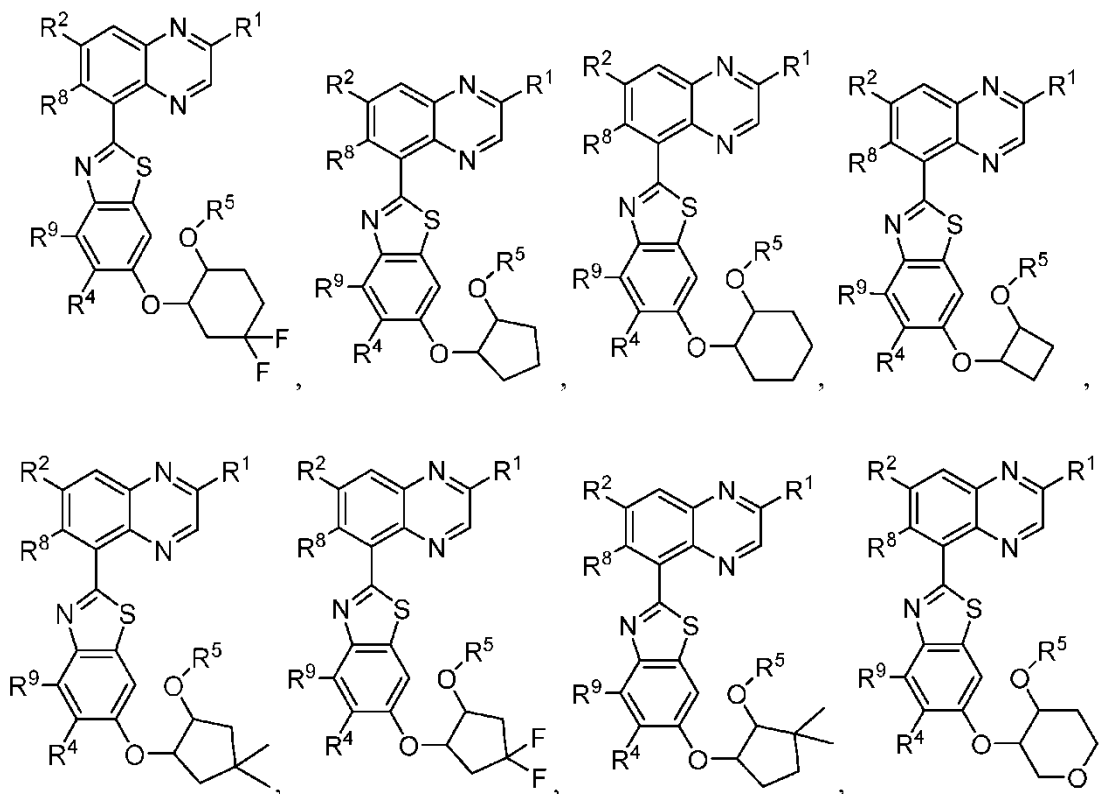
15

4. Un compuesto de cualquier reivindicación anterior o un estereoisómero o una sal del mismo, en donde el compuesto es de fórmula (I)

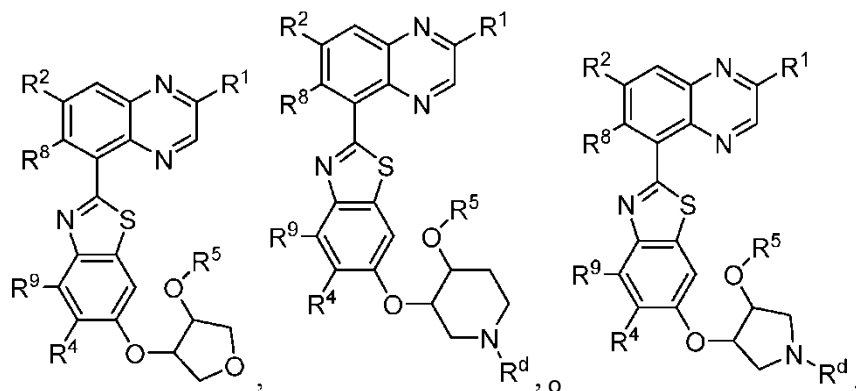


20

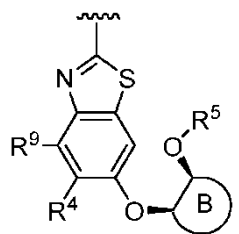
5. Un compuesto de la reivindicación 1 o un estereoisómero o una sal del mismo, en donde el compuesto es de fórmula



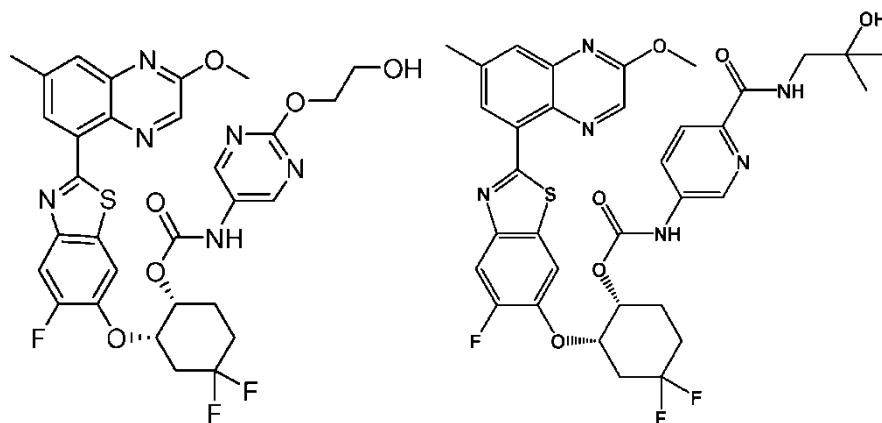
25

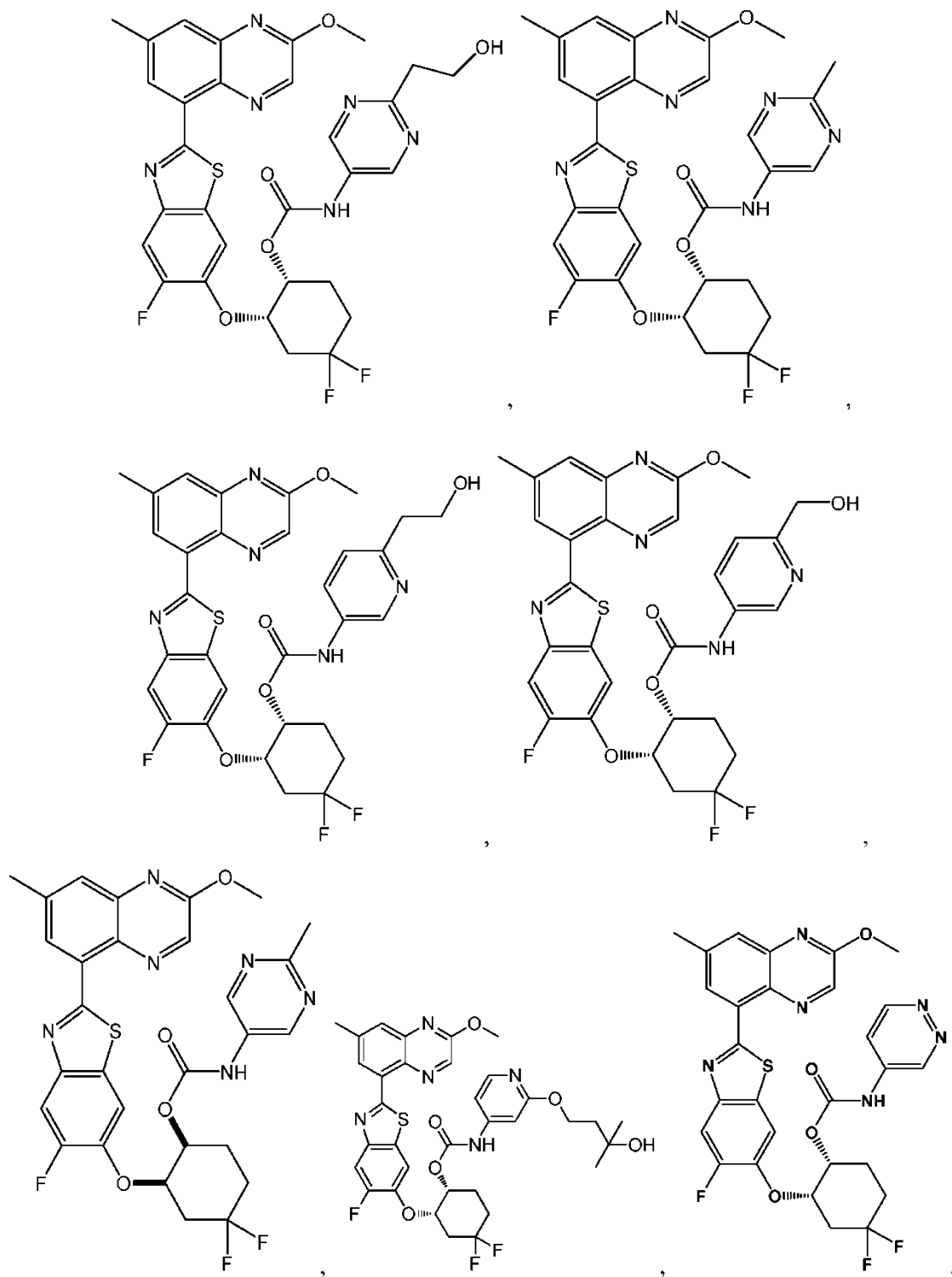


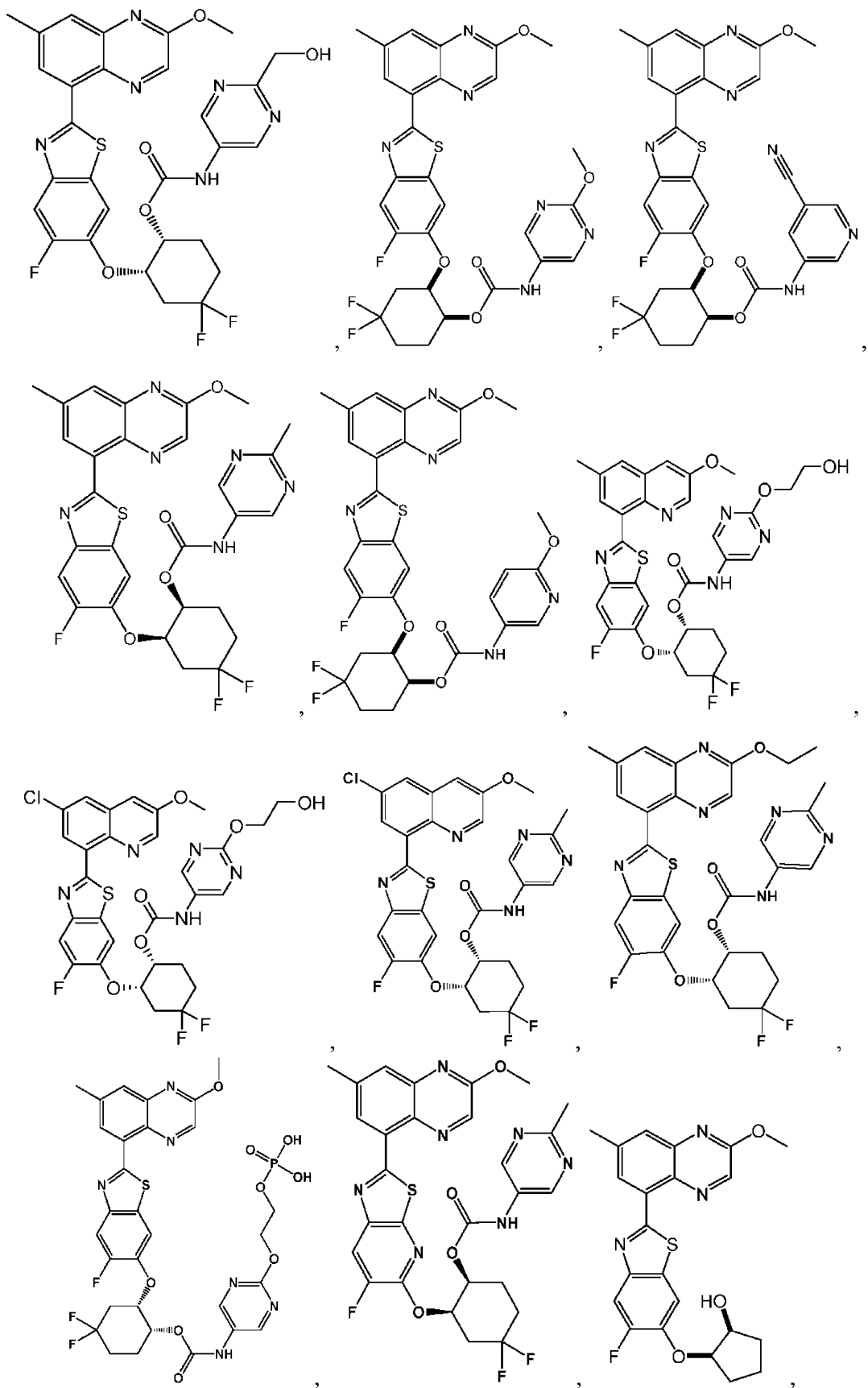
6. El compuesto de la reivindicación 5 o un estereoisómero o una sal del mismo, en donde
 R^1 es metoxi o etoxi;
 R^2 es F, Cl, CN o metilo;
 R^4 es F;
 El anillo B, junto con los dos átomos de carbono a través de los cuales está unido, es un ciclobutilo, un ciclopentilo o un ciclohexilo, estando cada uno de estos sustituido con 0-2 R^d ;
 R^5 es $C(O)NHR^6$;
 R^6 es piridinilo o pirimidinilo, estando cada uno de estos sustituido con 0-2 R^7 ;
 R^7 es F, Cl, CN, hidroxilo, metilo, CF_3 , CHF_2 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$ o $-O-CH_2CH(CH_3)OH$;
 R^8 es H;
 R^9 es H; y
 R^d es H, metilo o $C(O)O$ -alquilo C_{1-4} ;
7. El compuesto de las reivindicaciones 1-4 o un estereoisómero o una sal del mismo, en donde R^3 es

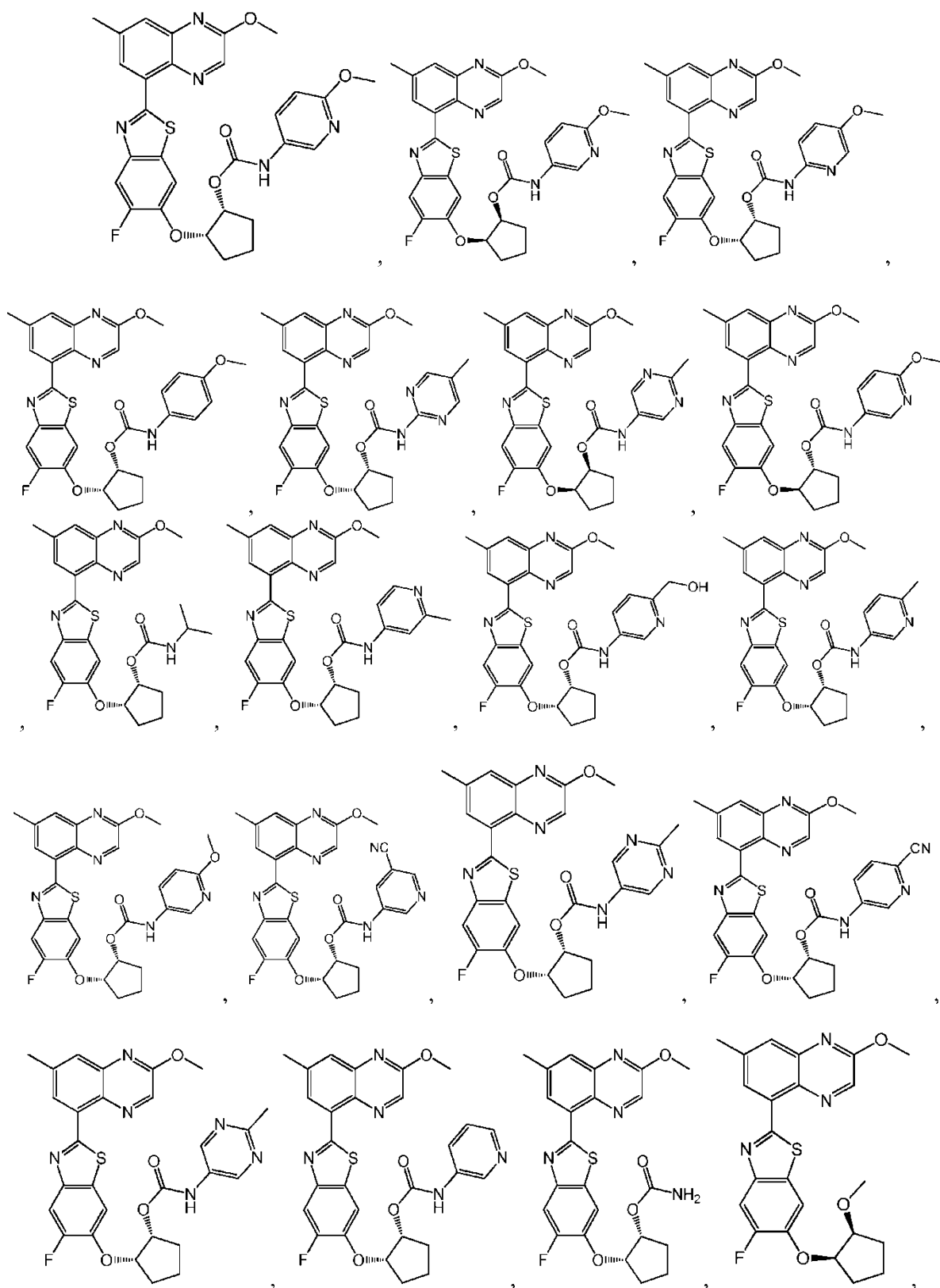


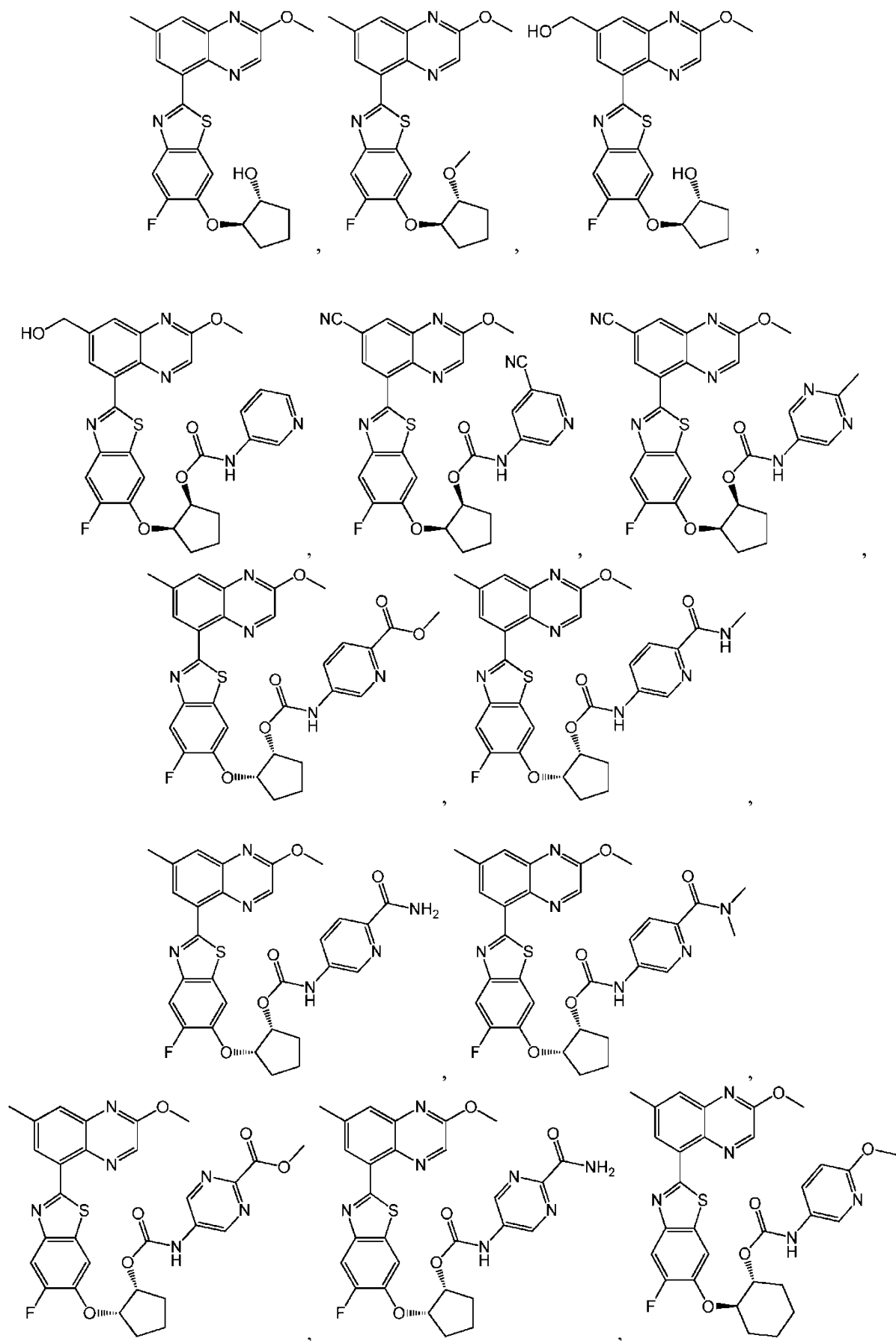
8. Un compuesto de cualquier reivindicación anterior o un estereoisómero o una sal del mismo, en donde
 R^7 es F, Cl, CN, hidroxilo, metilo, CF_3 , CHF_2 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$ u $-O-CH_2CH(CH_3)OH$.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero o una sal del mismo, en donde dicho compuesto se selecciona entre:

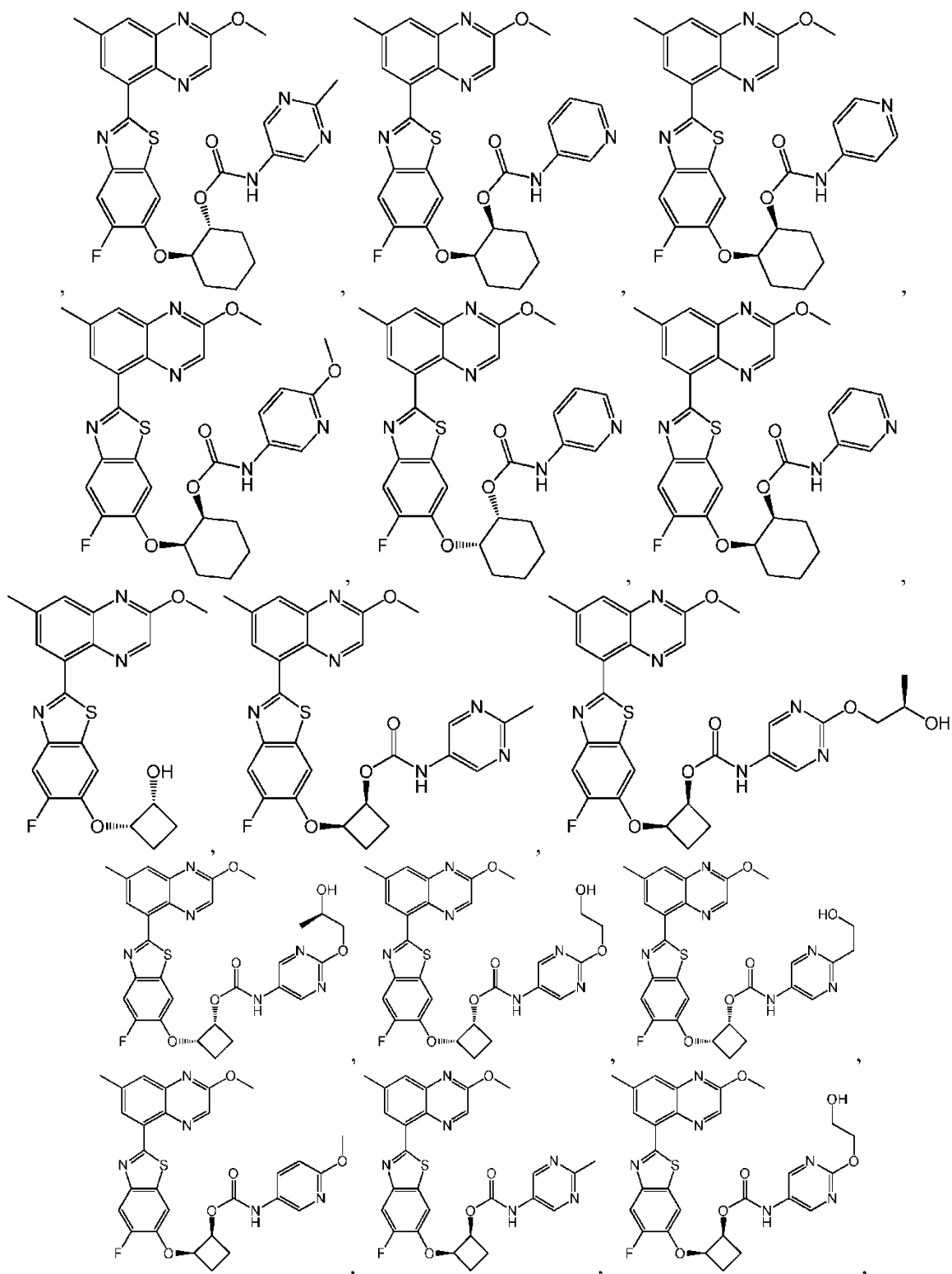


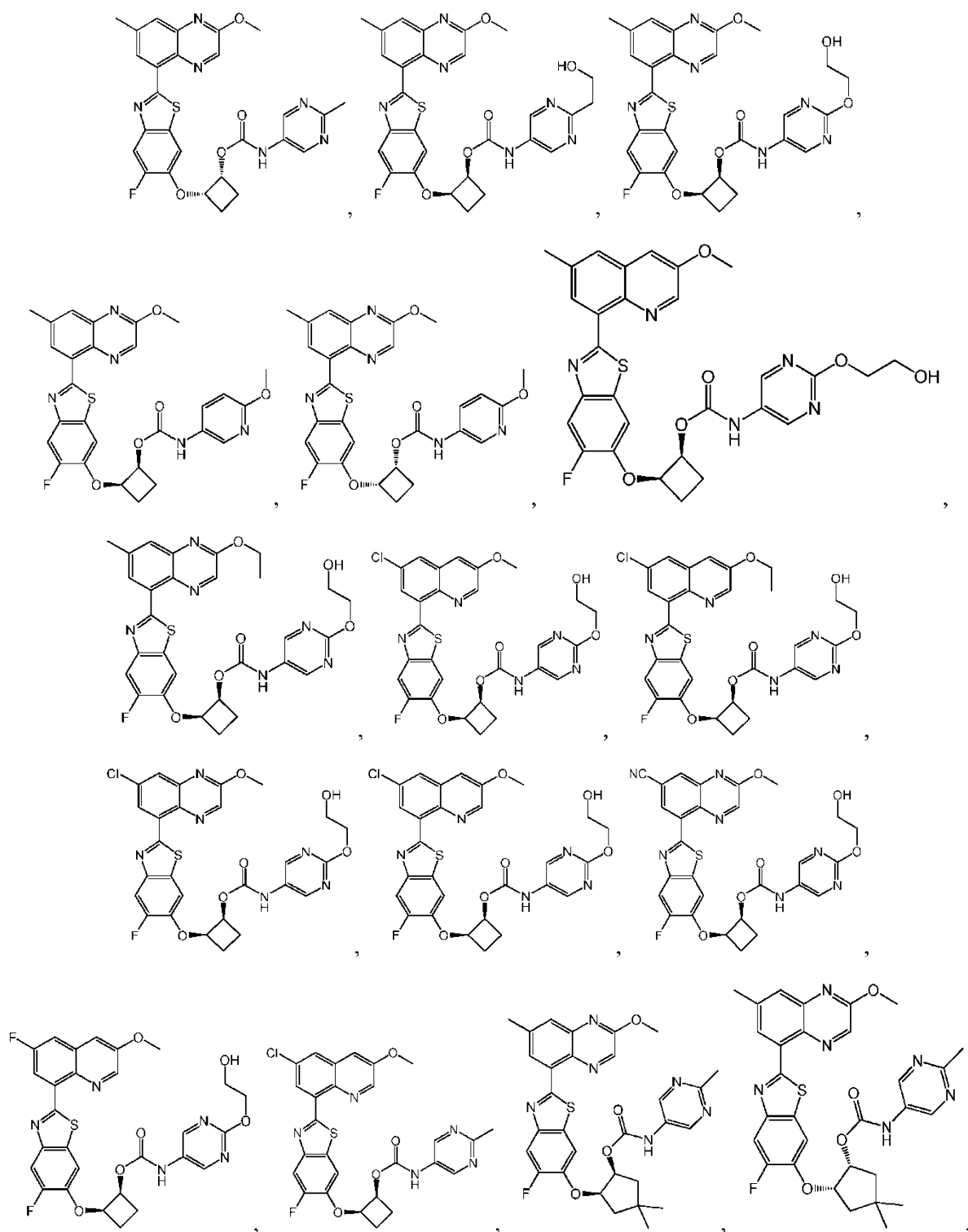


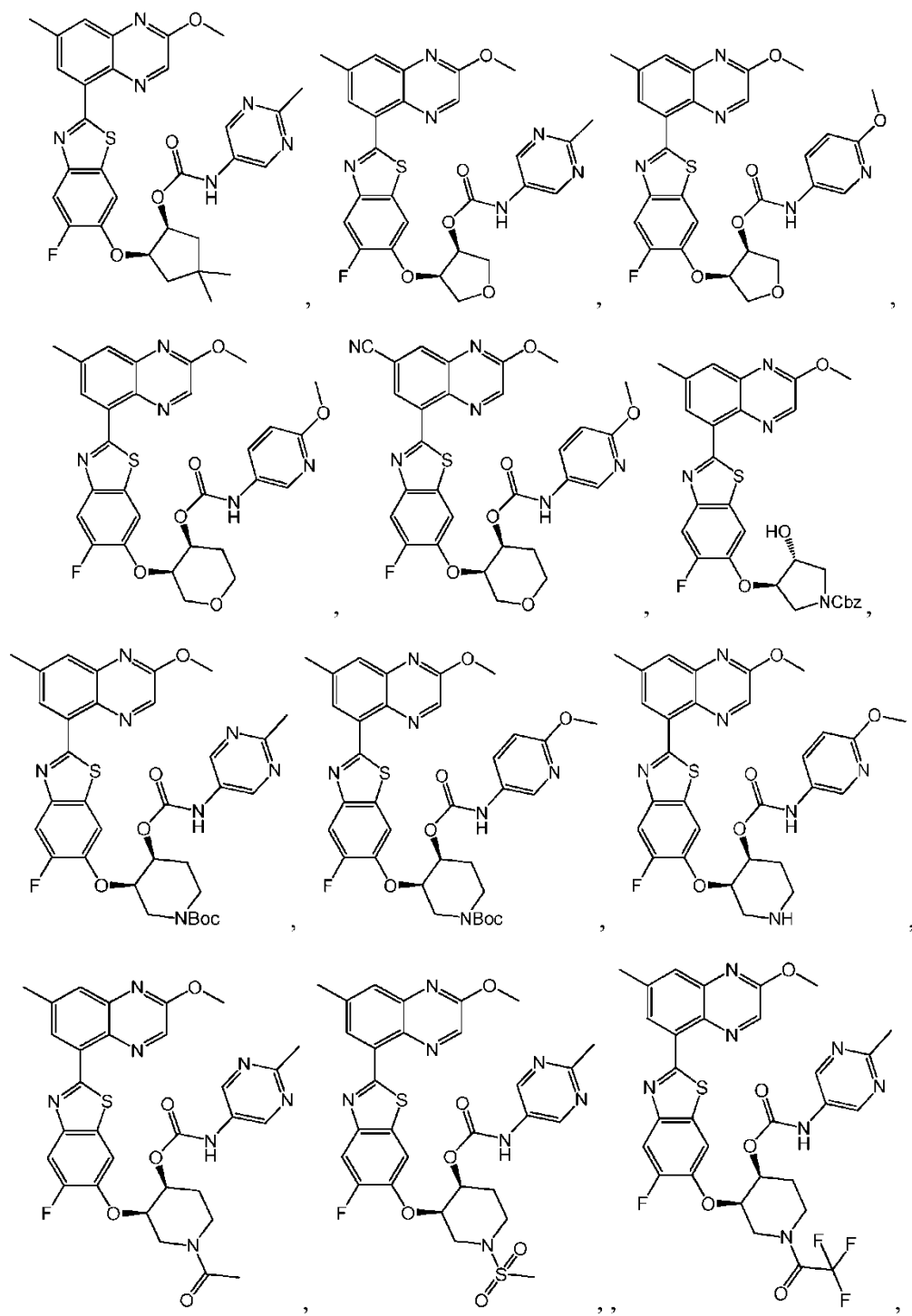


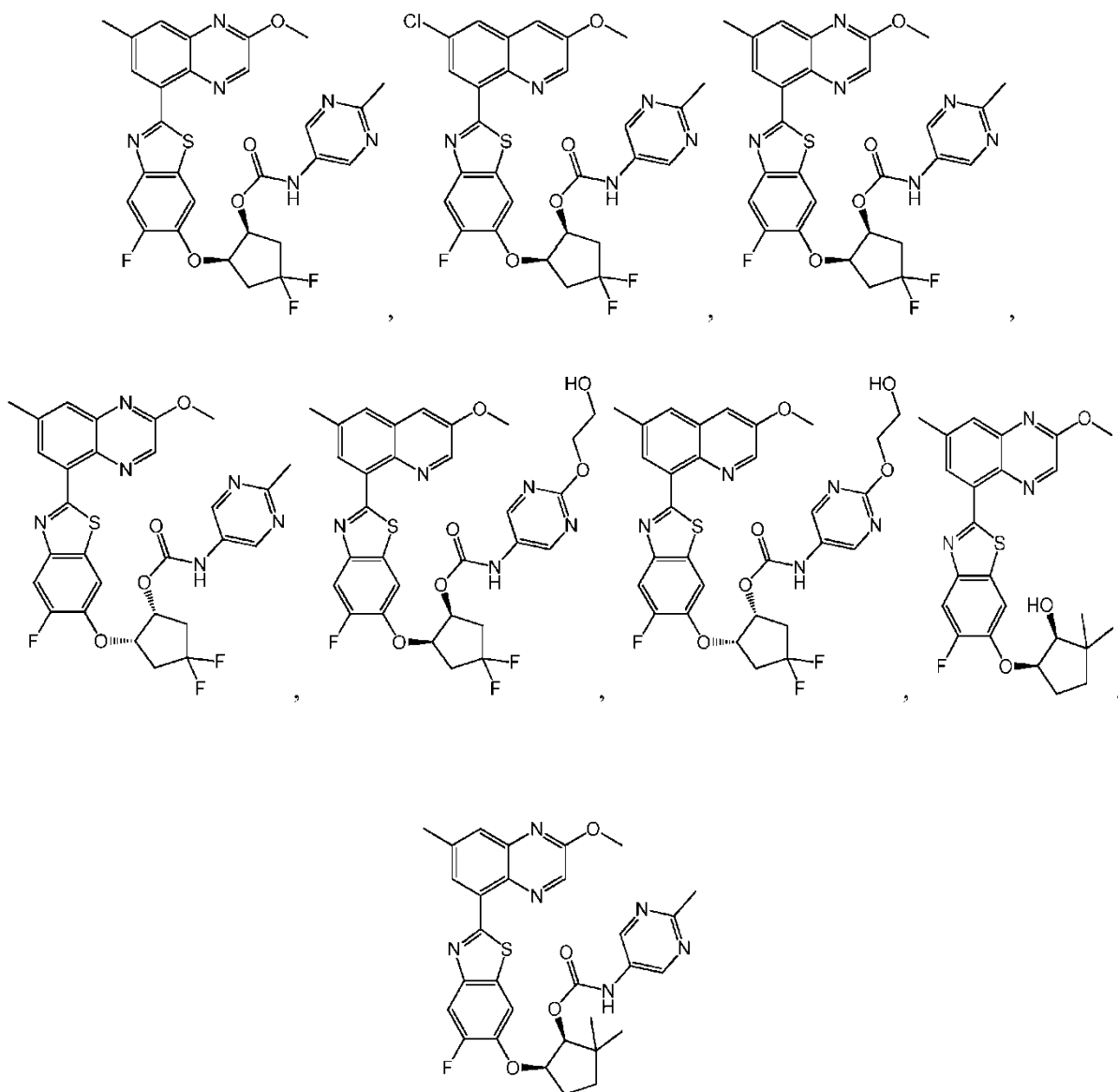












5 y

10. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sola o en combinación con otro agente terapéutico.
11. Un compuesto cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno tromboembólico o la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, que comprende las etapas de administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre el grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica.
12. El compuesto, el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre el grupo que consiste en angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de implantes, dispositivos y procedimientos médicos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis.
13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o un estereoisómero o una sal del mismo, para su uso

en un método para inhibir o prevenir la agregación plaquetaria, que comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, del estereoisómero o de la sal.

14. Un compuesto cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente
5 aceptable del mismo, para su uso en terapia.