

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 805 030**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/04** (2006.01)

**C07D 413/04** (2006.01)

**C07D 417/04** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/498** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

**A61K 31/4709** (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/US2017/041873**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.01.2018 WO18013772**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2017 E 17742924 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 3484874**

54 Título: **Compuestos monocíclicos sustituidos con heteroarilo**

30 Prioridad:

**14.07.2016 US 201662362081 P**

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

**10.02.2021**

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)  
Route 206 and Province Line Road  
Princeton, New Jersey 08543, US**

72 Inventor/es:

**RICHTER, JEREMY M.;  
ZHANG, XIAOJUN y  
PRIESTLEY, ELDON SCOTT**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 805 030 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 monocíclicos sustituidos con heteroarilo

5 **Campo de la invención**

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

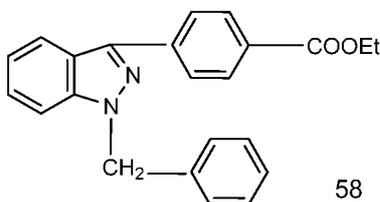
**Antecedentes de la invención**

15 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, heparinas de bajo peso molecular (HBPM), pentasacáridos sintéticos y agentes antiplaquetarios tales como aspirina y clopidogrel (PLAVIX®).

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

25 La alfa-trombina es el activador más potente conocido de agregación y desgranulación de plaquetas. La activación de plaquetas está causalmente involucrada en oclusiones vasculares aterotrombóticas. La trombina activa las plaquetas al escindir los receptores acoplados a la proteína G denominados receptores activados por proteasa (PAR, por sus siglas en inglés). Los PAR proporcionan su propio ligando criptico presente en el dominio extracelular N-terminal que está desenmascarado por la escisión proteolítica, con posterior unión intramolecular al receptor para inducir la señalización (mecanismo de ligando atado; Coughlin, S.R., *Nature*, 407:258-264 (2000)). Los péptidos sintéticos que imitan la secuencia del extremo N-terminal recién formado tras la activación proteolítica pueden inducir una señalización independiente de la escisión del receptor. Las plaquetas son un miembro clave en los eventos aterotrombóticos. Las plaquetas humanas expresan al menos dos receptores de trombina, comúnmente conocidos como PAR1 y PAR4. Los inhibidores de PAR1 se han investigado ampliamente y varios compuestos, incluyendo voropaxar y atopaxar han avanzado en ensayos clínicos en etapa tardía. Recientemente, en el ensayo TRACER de fase III en pacientes con SCA, el voropaxar no redujo significativamente los eventos cardiovasculares, pero aumentó significativamente el riesgo de hemorragia mayor (Tricoci, P. *et al.*, *N. Eng. J. Med.*, 366(1):20-33 (2012)). Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de descubrir nuevos agentes antiplaquetarios con mayor eficacia y menores efectos secundarios hemorrágicos.

40 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) desvela en el resumen que el compuesto



45 "se descubrió que es un inhibidor selectivo y potente de la activación de plaquetas dependiente del receptor activado por proteasa tipo 4 (PAR4)". 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). También, véase 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).

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

Las publicaciones de PCT WO2013/163279, WO2013/163244 y WO2013/163241 desvelan diversos antagonistas de PAR4 que son útiles como inhibidores de la agregación plaquetaria.

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

Los solicitantes han descubierto compuestos potentes que tienen actividad como inhibidores de PAR4. Estos compuestos se proporcionan para ser útiles como productos farmacéuticos con valores deseables de potencia, estabilidad, biodisponibilidad, índice terapéutico y toxicidad que son importantes para su capacidad de tratamiento.

5 **Sumario de la invención**

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

10 Por consiguiente, la presente invención proporciona compuestos monocíclicos sustituidos con heteroarilo que son antagonistas de PAR4 y son útiles como inhibidores selectivos de la agregación plaquetaria, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 La presente invención también proporciona procesos e intermedios para preparar los compuestos de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables.

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 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 La presente invención también proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de trastornos tromboembólicos que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables, del mismo.

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

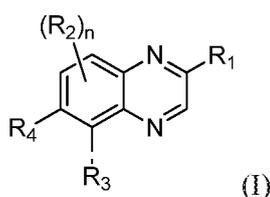
30 La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la presente invención farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

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

**Descripción detallada**

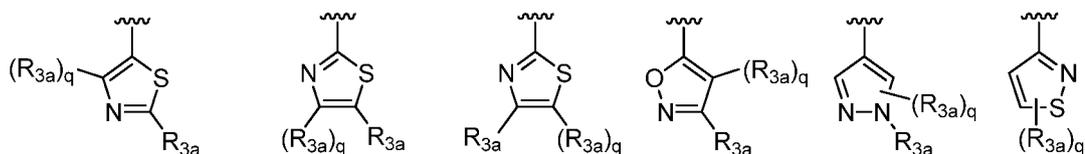
El primer aspecto de la presente invención proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I):

40

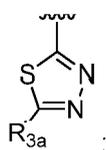


o una de sus sales; en la que:  
en donde R<sub>1</sub> es -OCH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> es:

45



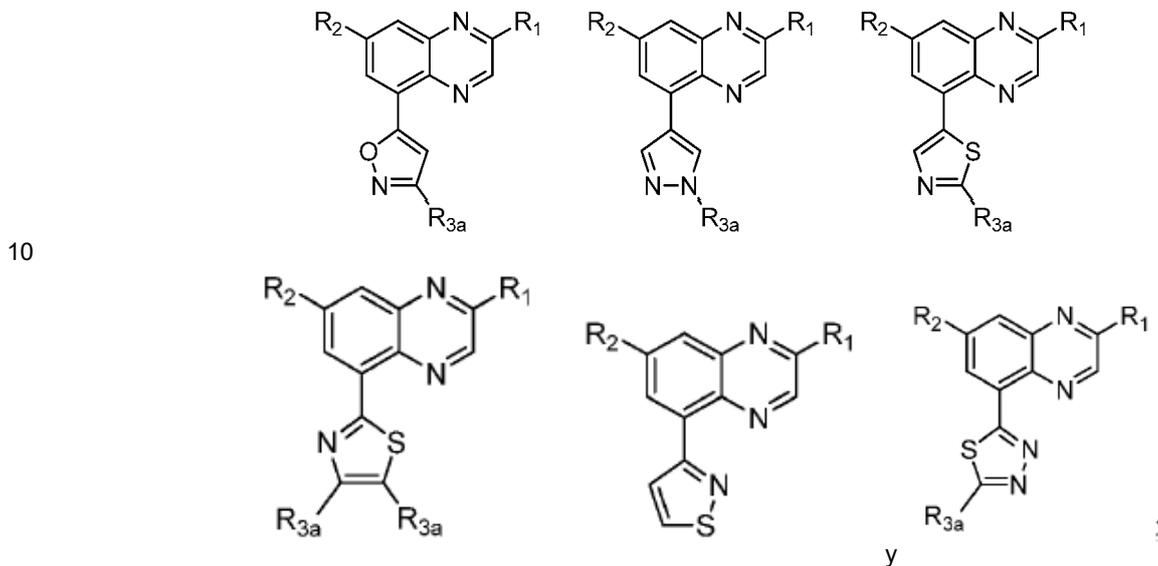
o



50

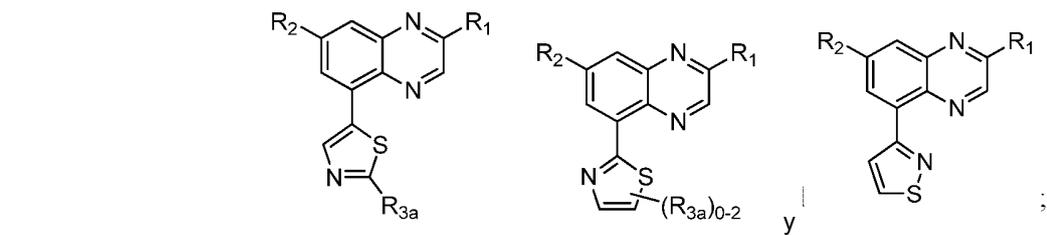
5  $R_4$  es H;  $n$  es cero o 1;  $q$  es cero o 1;  $R_2$  es H, F, Cl, Br, OH, CN, alquilo C1-3, fluoroalquilo C1-3, hidroxialquilo C1-3 y  $R_{3a}$  es H,  $CH_3$ ,  $C(CH_3)_2$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH=CH_2$ , ciclopropilo, ciclohexilo,  $CH_2$ (fenilo),  $C(O)$ (hidroximetilpiperidinilo),  $CO$ (ciclohexilo),  $CONHCH_2CH_3$ ,  $CONH$ (metoxifenilo), piperidinilo, pirazolilo, metilpirazolilo, indol, fenilo sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, OH,  $CH_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$  y  $OCF_3$ ; o piridinilo sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre OH,  $CH_3$  y  $OCH_3$ .

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (Ia) seleccionado entre:



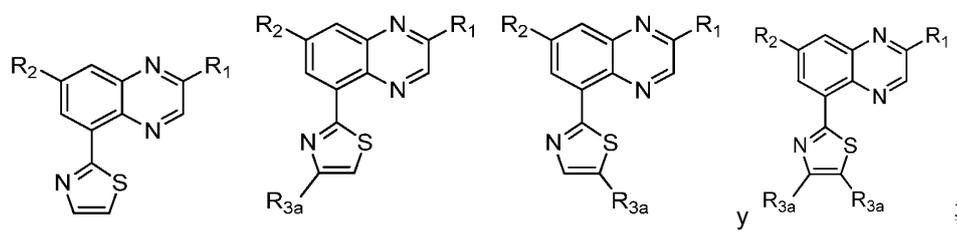
en la que:  $R_1$  es  $-OCH_3$ ,  $-OCHF_2$  o  $-CH_2OCH_3$ ;  $R_2$  es  $-CH_3$ ; y  $R_{3a}$ , en cada caso, es independientemente H,  $-CH_3$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH=CH_2$ , ciclopropilo, ciclohexilo,  $-CH_2$ (fenilo),  $-C(O)$ (hidroximetil piperidinilo),  $-C(O)$ (ciclohexilo),  $-C(O)NHCH_2CH_3$ ,  $-C(O)NH$ (metoxi fenilo), piperidinilo, pirazolilo, metil pirazolilo, indol, fenilo sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre H, F, Cl,  $-OH$ ,  $-CH_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$  y  $-OCF_3$ ; o piridinilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-OH$ ,  $-CH_3$  y  $-OCH_3$ . En esta realización se incluyen compuestos en los que  $R_1$  es  $-OCHF_2$ . En esta realización se incluye un compuesto de Fórmula (Ia) o una de sus sales.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (Ia) seleccionado entre:



en la que:  $R_1$  es  $-OCH_3$ ,  $-OCHF_2$  o  $-CH_2OCH_3$ ;  $R_2$  es  $-CH_3$ ; y  $R_{3a}$ , en cada caso, es independientemente H,  $-CH_3$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH=CH_2$ , ciclopropilo, ciclohexilo,  $-CH_2$ (fenilo),  $-C(O)$ (hidroximetil piperidinilo),  $-C(O)$ (ciclohexilo),  $-C(O)NHCH_2CH_3$ ,  $-C(O)NH$ (metoxi fenilo), piperidinilo, pirazolilo, metil pirazolilo, indol, fenilo sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl,  $-OH$ ,  $-CH_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$  y  $-OCF_3$ ; o piridinilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-OH$ ,  $-CH_3$  y  $-OCH_3$ .

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (Ia) seleccionado entre:



en la que: R<sub>1</sub> es -OCH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> es -CH<sub>3</sub>; y R<sub>3a</sub>, en cada caso, es independientemente H, -CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, -CH-CH<sub>2</sub>, ciclopropilo, ciclohexilo, -CH<sub>2</sub>(fenilo), -C(O)(hidroximetil piperidinilo), -C(O)(ciclohexilo), -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)NH(metoxi fenilo), piperidinilo, pirazolilo, metil pirazolilo, indol, fenilo sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> y -OCF<sub>3</sub>; o piridinilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -CH<sub>3</sub> y -OCH<sub>3</sub>.

Una realización proporciona un compuesto seleccionado entre

- 10 5-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-3-fenilisoxazol (1);  
2-(difluorometoxi)-7-metil-5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)quinoxalina (2);  
5-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-2-feniltiazol (3);  
2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metiltiazol (4);  
3-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)isotiazol (5);
- 15 3-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metiltiazol-5-il)fenol (6);  
5-bencil-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol (7);  
2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-viniltiazol (8);  
2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-5-(1H-pirazol-5-il)tiazol (9);  
4-ciclopropil-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol (10);
- 20 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metiltiazol-5-il)-4-fluorofenol (11);  
2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metiltiazol-5-il)-3-fluorofenol (12);  
2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(piperidin-1-il)tiazol (13);  
5-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)piridin-3-ol (14);  
2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metiltiazol-5-il)fenol (15);
- 25 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol (16);  
5-ciclohexil-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol (17);  
2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-feniltiazol (18);  
2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)-6-fluorofenol (19);  
2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)-4-metilfenol (20);
- 30 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)-4-fluorofenol (21);  
2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)-4-clorofenol (22);  
2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)-6-clorofenol (23);  
2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)-3-fluorofenol (24);  
3-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)-4-fluorofenol (25);
- 35 3-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)-5-fluorofenol (26);  
3-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)-4-(trifluorometoxi)fenol (27);  
2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-feniltiazol (28);  
2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(piridin-3-il)tiazol (29);  
2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)fenol (30);
- 40 N-etil-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-carboxamida (31);  
2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-N-(4-metoxifenil)tiazol-4-carboxamida (32);  
(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-4-il)(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanona (33);  
2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol (34);  
2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (35);
- 45 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metiltiazol (36);  
2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(1H-indol-7-il)tiazol(37);  
2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(1H-indol-4-il)tiazol (38);  
(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)metanol (39);  
2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(1H-pirazol-5-il)tiazol (40);
- 50 4-(*terc*-butil)-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol (41);  
2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(1H-indol-6-il)tiazol (42);  
2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-y1)-5-(piridin-4-il)tiazol (43);  
2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-y1)-5-(piridin-2-il)tiazol (44);  
5-(2-(difluorometil)fenil)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol (45);
- 55 2,3-difluoro-5-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)fenol (46);  
ciclohexil (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-(trifluorometil)tiazol-5-il)metanona (47);  
2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(1H-pirazol-5-il)tiazol (48);  
3-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)fenol (49);  
4-fluoro-2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)fenol (50);
- 60 3-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)fenol (51);  
2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(5-metoxipiridin-2-il)tiazol (52); y  
2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(5-metoxipiridin-2-il)tiazol (53).

La presente invención puede realizarse de otras formas específicas. Esta invención abarca todas las combinaciones de los aspectos y/o realizaciones de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención, pueden considerarse conjuntamente con cualquier otra realización

o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También se entenderá que cada elemento individual de las realizaciones pretende combinarse con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

## 5 Definiciones

Las características y ventajas de la invención pueden entenderse más fácilmente por los expertos en la técnica tras la lectura de la siguiente descripción detallada. Se apreciará que ciertas características de la invención que, con fines de claridad, se describen anteriormente y a continuación en el contexto de realizaciones separadas, pueden combinarse 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 única realización, pueden combinarse también para formar sub-combinaciones 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.

Como usa en el presente documento, la frase "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.

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

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.

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,



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", como se usa en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br e I.

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

El término "amino" se refiere al grupo -NH<sub>2</sub>.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto ramificados como de cadena 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. 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 C<sub>1-4</sub>" representa grupos alquilo de cadena lineal y ramificada con uno a cuatro átomos de carbono.

El término "fluoroalquilo", como se usa en el presente documento, pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena ramificada y lineal sustituidos con uno o más átomos de flúor. Por ejemplo, "fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>" pretende incluir grupos alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub> sustituidos con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen, pero sin limitación, -CF<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

El término "aminoalquilo", como se usa en el presente documento, pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena ramificada y lineal sustituidos con uno o más grupos amino. Por ejemplo, "aminoalquilo C<sub>1-4</sub>" pretende incluir grupos alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub> sustituidos con uno o más grupos amino. Los ejemplos representativos

de grupos aminoalquilo incluyen, pero sin limitación,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  y  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ .

El término "hidroxialquilo" incluye grupos alquilo saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Por ejemplo, "hidroxialquilo" incluye  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  e hidroxialquilo  $\text{C}_{1-4}$ .

5 El término "hidroxi-deuteroalquilo" incluye grupos alquilo saturados tanto de cadena ramificada como lineal 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,  $-\text{CD}_2\text{OH}$  y  $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2\text{OH}$ .

10 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,  $-\text{CF}_2\text{OH}$  y  $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{OH}$ .

15 Como usa en el presente documento, "alquileno" se refiere a un radical alquilo bivalente que tiene la fórmula general  $-(\text{CH}_2)_n-$ , donde n es de 1 a 10. Los ejemplos no limitantes incluyen metileno, dimetileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno y hexametileno. Por ejemplo, "alquileno  $\text{C}_{1-6}$ " representa grupos alquileno de cadena lineal y ramificada con uno a seis átomos de carbono. Además, por ejemplo, "alquileno  $\text{C}_{0-4}$ " representa un enlace y grupos alquileno de cadena lineal y ramificada con uno a cuatro átomos de carbono.

20 Como usa en el presente documento, "deuteroalquileno" se refiere a un grupo alquileno en el que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de deuterio. Por ejemplo, "deuteroalquileno  $\text{C}_{1-6}$ " representa grupos deuteroalquileno de cadena lineal y ramificada con uno a seis átomos de carbono.

25 Como usa en el presente documento, "fluoroalquileno" se refiere a un grupo alquileno sustituido con uno o más átomos de flúor. Por ejemplo, "fluoroalquileno  $\text{C}_{1-6}$ " representa grupos fluoroalquileno de cadena lineal y ramificada con uno a seis átomos de carbono.

30 El término "alquenilo" 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, "alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ " representa grupos alquenilo de cadena lineal o ramificada, con de dos a seis átomos de carbono.

35 El término "alquinilo" 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 a carbono. Dichos grupos a modo de ejemplo incluyen etinilo. Por ejemplo, "alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ " representa grupos alquinilo de cadena lineal o ramificada, con de dos a seis átomos de carbono.

40 El término "cicloalquilo", 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  $\text{C}_{3-6}$ " representa grupos cicloalquilo con tres a seis átomos de carbono.

45 El término "fluorocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por uno o más grupos flúor.

50 El término "cicloalquilalquileno" se refiere a un grupo cicloalquilo unido a través de un grupo alquileno al resto molecular precursor. Por ejemplo, "(cicloalquil  $\text{C}_{3-6}$ )-(alquileno  $\text{C}_{0-2}$ )" representa un grupo cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  unido a través de un enlace o un alquileno  $\text{C}_{1-2}$  al resto molecular precursor.

55 El término "alcoxi", 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 ( $-\text{OCH}_3$ ). Por ejemplo, "alcoxi  $\text{C}_{1-3}$ " representa grupos alcoxi con uno a tres átomos de carbono.

60 Los términos "fluoroalcoxi" y "-O(fluoroalquilo)" representan un grupo fluoroalquilo como se ha definido anteriormente unido a través de una unión de oxígeno ( $-\text{O}-$ ). Por ejemplo, "fluoroalcoxi  $\text{C}_{1-4}$ " pretende incluir grupos fluoroalcoxi  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$  y  $\text{C}_4$ .

El término "hidroxialcoxi" representa un grupo hidroxialquilo como se ha definido anteriormente unido a través de una unión de oxígeno ( $-\text{O}-$ ). Por ejemplo, "hidroxialcoxi  $\text{C}_{1-4}$ " pretende incluir grupos hidroxialcoxi  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$  y  $\text{C}_4$ .

65 El término "cicloalcoxi", 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, un grupo ciclopropoxi ( $-\text{O}(\text{ciclopropilo})$ ).

El término "alcoxialcoxi", 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 C<sub>1-3</sub>)-(alcoxi C<sub>1-6</sub>)" representa un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub> unido a través de un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> al resto molecular precursor.

- 5 El término "alcoxialquileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi unido a través de un grupo quileno al resto molecular precursor. Por ejemplo, "(alcoxi C<sub>1-3</sub>)-(quileno C<sub>1-3</sub>)" representa un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub> unido a través de un quileno C<sub>1-3</sub> al resto molecular precursor.

- 10 El término "fluoroalcoxialquileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo fluoroalcoxi unido a través de un grupo quileno. Por ejemplo, "(fluoroalcoxi C<sub>1-2</sub>)-(quileno C<sub>1-2</sub>)" representa un grupo fluoroalcoxi C<sub>1-2</sub> unido a través de un quileno C<sub>1-2</sub> al resto molecular precursor.

- 15 El término "alcoxi-fluoroalquileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi unido a través de un grupo fluoroalquileno al resto molecular precursor. Por ejemplo, "(alcoxi C<sub>1-3</sub>)-(fluoroalquileno C<sub>1-3</sub>)" representa un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub> unido a través de un fluoroalquileno C<sub>1-3</sub> al resto molecular precursor.

- 20 La expresión "deuteroalcoxi-deuteroalquileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo deuteroalcoxi unido a través de un grupo deuteroalquileno al resto molecular precursor. Por ejemplo, "(deuteroalcoxi C<sub>1-3</sub>)-(deuteroalquileno C<sub>1-3</sub>)" representa un grupo deuteroalcoxi C<sub>1-3</sub> unido a través de un deuteroalquileno C<sub>1-3</sub> al resto molecular precursor.

- 25 El término "alquiltio", 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, un grupo metiltio (-SCH<sub>3</sub>). Por ejemplo, "alquiltio C<sub>1-3</sub>" representa grupos alquiltio con uno a tres átomos de carbono.

- 30 El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de átomos obtenidos a partir de una molécula que contiene uno o varios anillos aromáticos mediante la eliminación de un hidrógeno que está enlazado al anillo o 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 término "bencilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo fenilo.

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

El término "fenoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo fenilo unido a través de un grupo oxígeno (-O-fenilo).

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

- 45 Los términos "heterociclo" o "heterociclilo" pueden usarse 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 sea cuatro o menos, y con la condición adicional de que el anillo contenga 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 únicamente átomos de carbono y pueden ser 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.

- 55 Los grupos heterociclilo monocíclico a modo de ejemplo incluyen oxetanilo, azetidino, pirrolidino, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodino, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil-sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo. Los grupos heterociclo bicíclicos ilustrativos incluyen quinuclidinilo.

- 60 El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos aromáticos, sustituidos y no sustituidos, monocíclicos de 5 o 6 miembros y bicíclicos de 9 o 10 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, teniendo dicho anillo que contiene heteroátomo preferiblemente 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 únicamente átomos de carbono y pueden ser 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.
- Los grupos heteroarilo monocíclicos a modo de ejemplo incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tiofenilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo.
- Los grupos heteroarilo bicíclicos a modo de ejemplo incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopiranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, dihidroisoindolilo y tetrahidroquinolinilo.
- El término "heteroariloxi", 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 "arilalquileo" se refiere a un grupo arilo unido a través de un grupo alquileo al resto molecular precursor. Por ejemplo, "aril(alquileo C<sub>1-2</sub>)" se refiere a un grupo arilo unido a través de un alquileo C<sub>1-2</sub> al resto molecular precursor.
- El término "heteroarilalquileo" se refiere a un grupo heteroarilo unido a través de un grupo alquileo al resto molecular precursor. Por ejemplo, "heteroaril(alquileo C<sub>1-2</sub>)" se refiere a un grupo heteroarilo unido a través de un alquileo C<sub>1-2</sub> al resto molecular precursor.
- El término "ariloxialquileo" se refiere a un grupo ariloxi unido a través de un grupo alquileo al resto molecular precursor. Por ejemplo, "ariloxi-(alquileo C<sub>1-2</sub>)" se refiere a un grupo ariloxi unido a través de un alquileo C<sub>1-2</sub> al resto molecular precursor.
- El término "heteroariloxialquileo" se refiere a un grupo heteroariloxi unido a través de un grupo alquileo al resto molecular precursor. Por ejemplo, "heteroariloxi-(alquileo C<sub>1-2</sub>)" se refiere a un grupo heteroariloxi unido a través de un alquileo C<sub>1-2</sub> al resto molecular precursor.
- Los compuestos de la presente invención pueden proporcionarse en forma de sólidos amorfos o sólidos cristalinos. Puede emplearse liofilización para proporcionar los compuestos como sólidos amorfos.
- Además, debe entenderse que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los Compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o (VIII) también están dentro del alcance de la presente invención. El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) u (VIII) con una o más moléculas de disolvente, ya sean orgánicas o inorgánicas. 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 las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) u (VIII), después de su preparación, pueden aislarse y purificarse para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o superior al 99 % de un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) u (VIII) ("sustancialmente puro"), que después se usa o se formula como se describe en el presente documento. Dichos compuestos "sustancialmente puros" de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) u (VIII) también se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.
- "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 <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C. Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Por ejemplo, metilo (-CH<sub>3</sub>) incluye también grupos metilo

deuterados tales como -CD<sub>3</sub>.

## BIOLOGÍA

5 La expresión "antagonista de PAR4" denota un inhibidor de la agregación plaquetaria que se une a PAR4 e inhibe la  
 escisión y/o la 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 un 100 % en comparación con  
 dicha actividad en una célula de control. La célula de control es una célula que no ha sido tratada con el compuesto.  
 10 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, agregación plaquetaria,  
 ensayos de 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  
 15 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 las plaquetas, por la capacidad de las  
 plaquetas para formar trombos o agregados de plaquetas en la sangre completa que fluye o se agita, por la  
 capacidad de las plaquetas de adherirse a una superficie estática que se derivatiza con ligandos relevantes (por  
 ejemplo, factor de von Willebrand, colágeno, fibrinógeno, otras proteínas de la matriz extracelular, fragmentos  
 20 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 mediante  
 cambios en los niveles de uno o más analitos liberados por las plaquetas. Por ejemplo, los 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  
 25 fosfoproteína estimulada por vasodilatador (VASP) tras la activación plaquetaria. En otras realizaciones más, la  
 activación plaquetaria se mide por el nivel de agregados de plaquetas-leucocitos. 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.

30 Preferentemente, los compuestos de la invención tienen valores de CI<sub>50</sub> en el ensayo FLIPR de PAR4 (descrito más  
 adelante) de aproximadamente 10 µM, preferentemente 1 µM o menos, más preferentemente 100 nM o menos, e  
 incluso más preferentemente 10 nM o menos.

35 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que incluye un vehículo  
 farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas (I), (II), (III),  
 (IV), (V), (VI), (VII) o (VIII), preferentemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, más  
 preferentemente, los Ejemplos 1 a 53, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o  
 solvatos de los mismos, solos o en combinación con otro agente terapéutico.

40 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que además incluye otro  
 agente o agentes terapéuticos. En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición  
 farmacéutica, en donde el agente o agentes terapéuticos adicionales son un agente antiplaquetario o una  
 combinación de los mismos. Preferentemente, el o los agentes antiplaquetarios son antagonistas de P2Y<sub>12</sub> y/o  
 aspirina. Preferentemente, los antagonistas de P2Y<sub>12</sub> son clopidogrel, ticagrelor o prasugrel. En otra realización  
 45 preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en donde el agente o agentes  
 terapéuticos adicionales son un anticoagulante o una combinación de los mismos. Preferentemente, el o los 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 la trombina es  
 dabigatrán.

50 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 dan 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  
 55 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; (h) índice terapéutico mejorado con menos propensión al sangrado; y (h) factores que mejoran los costes  
 o la viabilidad de fabricación.

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

Tal como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a cualquier organismo humano o no  
 humano que podría beneficiarse potencialmente del tratamiento con un antagonista de PAR4. Los sujetos a modo de  
 ejemplo incluyen seres humanos de cualquier edad con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, o  
 65 pacientes que ya han experimentado un episodio de enfermedad cardiovascular. Los factores de riesgo comunes  
 incluyen, aunque no de forma limitativa, la edad, el sexo masculino, la hipertensión, el tabaquismo o antecedentes

de tabaquismo, la elevación de triglicéridos, la elevación del colesterol total o el colesterol LDL.

En algunas realizaciones, el sujeto es una especie que tiene un repertorio dual de receptores de plaquetas PAR1/PAR4. Tal como se usa en el presente documento, El término "repertorio dual de receptores de plaquetas PAR1/PAR4" significa que un sujeto expresa PAR1 y PAR4 en plaquetas o sus precursores. Los sujetos a modo de ejemplo que tienen un repertorio dual de receptores de plaquetas PAR1/PAR4 incluyen seres humanos, primates no humanos y cobayas.

En otras realizaciones, el sujeto es una especie que tiene un repertorio dual de receptores de plaquetas PAR3/PAR4. Tal como se usa en el presente documento, El término "repertorio dual de receptores de plaquetas PAR3/PAR4" significa que un sujeto expresa PAR3 y PAR4 en plaquetas o sus precursores. Los sujetos a modo de ejemplo que tienen un repertorio dual de receptores de plaquetas PAR3/PAR4 incluyen roedores y conejos.

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

Tal como se usa en el presente documento, "profilaxis" o "prevención" cubren el tratamiento preventivo de un estado subclínico de la enfermedad 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 de "profilaxis" 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 prevenir una segunda aparición de la misma patología clínica, o una similar.

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

"Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención, que es eficaz cuando se administra solo o en combinación para inhibir y/o antagonizar PAR4 y/o 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", tal 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 una isquemia o infarto de los tejidos que reciben el suministro por ese vaso. El término "embolia", tal 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", tal 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", tal 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", tal como se usa en el presente documento, también incluye trastornos específicos seleccionados entre, pero sin limitación, 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 a consecuencia de implantes, dispositivos o procedimientos médicos 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: bypass 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", tal como se usa en el presente documento, se refiere al accidente cerebrovascular embólico o accidente cerebrovascular aterotrombótico que surge de trombosis oclusiva en la arteria carótida común, interna carotídea o arterias intracerebrales.

Se observa que la trombosis incluye oclusión de vasos (por ejemplo, después de un bypass) y reclusión (por ejemplo, durante o después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea). 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 para la aterosclerosis incluyen, pero sin limitación, pertenecer al género masculino, la edad, la hipertensión, trastornos lipídicos y diabetes mellitus. Los factores de riesgo para la aterosclerosis son iguales a los factores de riesgo para las 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 para la fibrilación auricular y los posteriores trastornos tromboembólicos incluyen, enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca reumática, enfermedad no reumática de la válvula mitral, enfermedad cardiovascular hipertensiva, enfermedad pulmonar crónica y una serie de varias anomalías cardíacas, así como tirotoxicosis.

La diabetes mellitus se asocia frecuentemente a la aterosclerosis y a los trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo para 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, bajo colesterol de HDL 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 lo tanto, los cánceres más comunes asociados con la trombosis en los hombres son cáncer de próstata, colorrectal, de cerebro y de pulmón, y en mujeres son cáncer de mama, de ovario y de pulmón. La tasa de tromboembolia venosa (VTE) 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 anticáncer incluyendo quimioterapia y (iv) hormonas y fármacos antiangiogénicos. Por lo 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 una serie de preparaciones de heparina de bajo peso molecular.

La expresión "composición farmacéutica", tal como se usa en el presente documento, significa cualquier composición, que contiene al menos un agente terapéutico o biológicamente activo y es adecuado para la administración al paciente. Cualquiera de estas formulaciones se puede preparar por métodos bien 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 una mezcla 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 comprimido para administración oral. Las cápsulas pueden contener cualquier material farmacéuticamente aceptable estándar, tal como gelatina o celulosa. Los comprimidos se pueden formular de acuerdo con procedimientos convencionales comprimiendo mezclas de un compuesto terapéutico con un vehículo sólido y un lubricante. Los ejemplos de vehículos sólidos 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 de compresión. Otras formulaciones incluyen una pomada, supositorio, pasta, pulverizador, parche, crema, gel, esponja reabsorbible o espuma. Dichas formulaciones se producen usando métodos bien conocidos en la técnica. Las composiciones de la invención también son útiles para administración parenteral, tales 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. Los agentes solubilizantes estándar tales como PVP o ciclodextrinas también se utilizan como excipientes farmacéuticos para la administración de los compuestos terapéuticos.

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 la 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, incluyendo, por ejemplo, ensayo de unión a receptor, agregación plaquetaria, ensayos de activación plaquetaria (por ejemplo, expresión de p-selectina por FACS), análisis por transferencia de Western o ELISA utilizando anticuerpos sensibles a la escisión de PAR4. Como alternativa, la actividad biológica de PAR4 se mide evaluando la señalización celular provocada por PAR4 (por ejemplo, movilización de calcio u otros ensayos de segundo mensajero).

En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto PAR4 es preferentemente de aproximadamente menos de 100 mg/kg, 50 mg/kg, 10 mg/kg, 5 mg/kg, 1 mg/kg o menos de 1 mg/kg. En una realización más preferida, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto PAR4 es inferior a 5 mg/kg. En la realización más preferida, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto PAR4 es inferior a 1 mg/kg. Las dosis eficaces varían, tal como reconocen aquellos 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 se puede medir en varios ensayos *in vitro*. Los ensayos a modo de ejemplo se muestran a continuación.

El ensayo FLIPR es un ejemplo de ensayo *in vitro* para medir la actividad de los antagonistas de PAR4 de la presente invención. En este ensayo, la movilización de calcio es inducida en las células que expresan PAR4 por un agonista de 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-NH<sub>2</sub>. Tal como se muestra en el Ejemplo B del documento WO2013/163279, H-Ala-Phe (4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH<sub>2</sub> fue validado como un agonista de PAR4 en el ensayo FLIPR. Se realizó una comparación detallada de los valores de CI<sub>50</sub> de -180 compuestos utilizando AYPGKF frente a H-Ala-Phe (4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH<sub>2</sub>. Los resultados demostraron una fuerte correlación entre los dos ensayos. Adicionalmente, H-Ala-Phe (4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH<sub>2</sub> ha mejorado la actividad agonista en comparación con AYPGKF con una CE<sub>50</sub> que es 10 veces menor que la CE<sub>50</sub> para AYPGKF en el ensayo FLIPR. H-

Ala-Phe (4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH<sub>2</sub> se puede sintetizar usando métodos bien conocidos por los expertos en la materia.

5 El ensayo FLIPR también se puede usar como una pantalla alternativa para evaluar la actividad agonista o la actividad antagonista de PAR1 en una línea celular que expresa PAR1 y PAR4. La actividad antagonista de PAR1 se puede probar mediante la capacidad del compuesto para inhibir la movilización de calcio inducida por el péptido agonista de PAR1 SFLLRN u otros péptidos agonistas de PAR1.

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

15 Los compuestos de la presente invención pueden ser probados *in vitro* por su capacidad para inhibir la agregación plaquetaria inducida por la alfa-trombina como se muestra a continuación. La alfa-trombina activa tanto PAR1 como PAR4. La capacidad de un antagonista selectivo de PAR4 de la presente invención para inhibir la agregación plaquetaria se puede medir usando un agregómetro óptico estándar.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden probar *in vitro* por su capacidad para inhibir la agregación plaquetaria inducida por el factor tisular como se muestra a continuación. Las condiciones en este ensayo imitan los eventos fisiológicos durante la formación de trombos. En este ensayo, la agregación plaquetaria en PRP humano se inicia mediante la adición de factor tisular y CaCl<sub>2</sub>. 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 sitio aterosclerótico desencadena una generación robusta de trombina e induce la formación de trombos obstructivos.

25 La actividad de los antagonistas de PAR4 de la presente invención también se puede medir en varios ensayos *in vivo*. Los mamíferos a modo de ejemplo que pueden proporcionar modelos de trombosis y hemostasia para probar la efectividad de los antagonistas de PAR4 de la presente invención como agentes antitrombóticos incluyen, aunque no de forma limitativa, cobayas y primates. Los modelos de eficacia relevantes incluyen, aunque no de forma limitativa, trombosis de arteria carótida inducida eléctricamente, trombosis de la arteria carótida inducida por FeCl<sub>3</sub> y trombosis de derivación arteriovenosa. Los modelos de tiempo de sangrado de riñón, el tiempo de hemorragia renal y otras mediciones del tiempo de hemorragia se pueden usar para evaluar el riesgo de hemorragia de los agentes antitrombóticos descritos en la presente invención.

## 40 ENSAYOS

### Materiales

#### 1) péptidos agonistas de PAR1 y PAR4

45 SFLLRR es un péptido agonista selectivo de PAR1 de alta afinidad conocido. (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-NH<sub>2</sub>. H-Ala-Phe (4-F) -Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH<sub>2</sub> mostró una actividad agonista de PAR4 mejorada sobre AYPGKF en el ensayo FLIPR (valor de CE<sub>50</sub> de 8 µM para H-Ala-Phe (4-F) -Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH<sub>2</sub> y de 60 µM para AYPGKF) y en un ensayo de agregación de plaquetas lavadas (valor de CE<sub>50</sub> de 0,9 µM para H-Ala-Phe (4-F) -Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH<sub>2</sub> y 12 µM para AYPGKF).

#### 2) Células que expresan PAR4

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

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

Se recogió sangre humana en citrato sódico al 3,8% en una proporción de 1 ml por 9 ml de sangre y se centrifugó en una centrífuga Sorvall® RT6000B a 900 revoluciones por minuto (rpm) a temperatura ambiente (TA) durante 15 minutos. Se recogió el PRP y se usó para el ensayo de agregación. Recludan (Berlex Labs, Wayne, NJ), una hirudina recombinante, a una concentración final de 1 unidad/ml se añadió a la muestra para prevenir selectivamente la activación de PAR1 inducida por la contaminación residual de alfa-trombina. La muestra de sangre restante se centrifugó a 2500 rpm a temperatura ambiente durante 5 minutos para recoger plasma pobre en plaquetas (PPP).

#### 4) Preparación de plaquetas lavadas (PL)

La sangre humana se recogió en ACD (citrato de tri-sodio 85 mM, ácido cítrico 78 mM, D-glucosa 110 mM, a pH 4,4) en una proporción de 1,4 ml por 10 ml de sangre. El PRP se aisló por centrifugación a 170 g durante 14 minutos y las plaquetas se sedimentaron adicionalmente por centrifugación a 1300 g durante 6 minutos. Las plaquetas se lavaron una vez con 10 ml de ACD que contenía 1 mg/ml de albúmina de suero bovino. Las plaquetas se resuspendieron a  $\sim 2,5 \times 10^9$ /ml en el tampón de Tyrode (NaCl 137 mM, KCl 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 1,0 mM, CaCl<sub>2</sub> 1 mM, glucosa 5 mM, HEPES 20 mM a pH 7,4).

#### Ensayo FLIPR en células HEK293 que expresan PAR4

El ensayo de movilización de calcio basado en FLIPR en células HEK293 se usó para medir el antagonismo de PAR4, el agonismo y la selectividad contra PAR1. La actividad de los antagonistas de PAR4 de la presente invención se probó en células que expresan PAR4 controlando la movilización de calcio intracelular inducida por H-Ala-Phe (4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH<sub>2</sub>. También se realizaron pruebas de detección de actividad agonista y actividad antagonista de PAR1. Brevemente, las células HEK293 que expresan PAR1/PAR4 se cultivaron en DMEM (Life Technology, Grand Island, NY) que contiene FBS al 10 % inactivado por calor, penicilina-estreptomocina al 1 %, 10 µg/ml de blasticidina y 100 µg/ml de zeocina a 37 °C con CO<sub>2</sub> al 5 %. Las células se colocaron en placas durante la noche antes del experimento en una placa de fondo transparente 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 CO<sub>2</sub> al 5 % durante la noche. Antes de la adición del compuesto, el medio celular se reemplazó con 40 µl de solución salina equilibrada de Hank (HBSS) a 1X que contiene 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 un período adicional de incubación y equilibrio de 30 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 20 µl de compuesto de prueba (diluido en tampón HBSS a 1X) a diversas concentraciones a una concentración final de dimetil sulfoxido (DMSO) al 0,17 %. Los cambios en la intensidad de fluorescencia se midieron usando un Sistema de detección de fármacos funcional (FDSS, por sus siglas en inglés, Hamamatsu, Japón) para determinar las actividades agonistas. Las células se incubaron después durante 30 minutos a temperatura ambiente seguido de la adición de 20 µl del 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-NH<sub>2</sub>) y el péptido agonista de PAR1 (SFFLRR) se probaron de forma rutinaria para garantizar una respuesta adecuada a valor de CE<sub>50</sub> en el ensayo ( $\sim 5$  µM para el péptido agonista de PAR4 y  $\sim 2$  µM para el péptido agonista de PAR1). La potencia del compuesto se obtiene de las curvas de concentración-respuesta de 11 puntos.

#### Ensayos de agregación plaquetaria inducida por gamma trombina

La capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la agregación plaquetaria inducida por gamma-trombina se probó en un formato de ensayo de agregación de microplacas de 96 pocillos. Brevemente, se preincubaron 90 µl de PRP o de plaquetas lavadas durante 5 minutos a 37 °C con compuesto de prueba diluido en serie 3 veces, que se preparó como una solución madre de 100 veces en dimetilsulfóxido (DMSO). La agregación se inició mediante la adición de 10 µl de gamma-trombina (Haematologic Technologies, Inc. Essex Junction, VT) a una concentración final de 50-100 nM, que se tituló diariamente para lograr un 80 % de agregación plaquetaria. Luego se colocó la placa en un lector de placas SpectraMax® Plus (Molecular Devices) a 37 °C. La agregación plaquetaria se controló a una longitud de onda de 405 nm usando un modo de análisis cinético. Antes del primer punto de tiempo 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. Los valores de densidad óptica (DO) en el punto de tiempo que logró el 75 % de activación plaquetaria por agonista solo se usaron para el análisis. El valor de DO de una muestra de PRP sin ningún tratamiento sirvió como DO<sub>máxima</sub>, y el valor de DO de una muestra de PPP que no contiene plaquetas sirvió como DO<sub>mínima</sub>. 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<sub>50</sub> del compuesto de prueba se calculó ajustando los valores de % de IAP a la ecuación de respuesta de concentración de un sitio:  $Y = A + (B - A) / (1 + (C/X)^D)$ , usando Xlfit para Excel® Versión 2 Build 30 de 32 bits (ID Business Solutions Limited).

Los ensayos de agregación también se emplearon para probar la selectividad del compuesto frente a otros receptores de plaquetas utilizando 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

5 La capacidad de los antagonistas de PAR4 para inhibir la agregación plaquetaria inducida por la alfa-trombina se puede probar usando plaquetas lavadas en humanos. Los antagonistas se incuban previamente con plaquetas lavadas durante 20 min. La agregación se inicia mediante 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 1000 rpm. La agregación plaquetaria se controla mediante un agregómetro óptico (Chrono-Log, Havertown, PA) y se midió el área bajo la curva (ABC) a los 6 minutos. Los valores de  $CI_{50}$  se calculan utilizando el control del vehículo como inhibición del 0 %.

## Ensayo de agregación plaquetaria inducida por factor tisular

15 La capacidad de los antagonistas de PAR1 o PAR4 para inhibir la agregación plaquetaria inducida por la trombina endógena se puede probar en un ensayo de agregación dirigida por factor tisular. La agregación se inicia mediante la adición de  $CaCl_2$  y factor de tejido humano recombinante, lo que da como resultado la generación de trombina a través de la activación de la vía de coagulación en el plasma. Los agentes anticoagulantes tales como el inhibidor de la tripsina del maíz (Haematologic Technologies, Essex Junction, VT) a 50 µg/ml y PEFABLOC® FG (Centerchem, Norwalk, CT) también se añaden a la muestra para evitar la formación de coágulos de fibrina durante el tiempo del estudio. La agregación plaquetaria se controla utilizando instrumentación estándar que incluye un agregómetro óptico o un agregómetro de impedancia.

25 La siguiente tabla establece los resultados obtenidos empleando diversos compuestos de la invención probados en el ensayo FLIPR de PAR4.

Tabla

N.º de Ej.	Ensayo FLIPR de PAR4 ( $CI_{50}$ , nM)	N.º de Ej.	Ensayo FLIPR de PAR4 ( $CI_{50}$ , nM)
1	80	28	43
2	790	29	60
3	330	30	8,8
4	520	31	450
5	940	32	2300
6	1,0	33	570
7	95	34	760
8	100	35	25
9	5,0	36	64
10	300	37	60
11	7,5	38	820
12	8,1	39	2000
13	12	40	23
14	170	41	450
15	5,9	42	81
16	110	43	330
17	75	44	79
18	6,2	45	25
19	5,9	46	14
20	31	47	53
21	8,8	48	3,1
22	18	49	19
23	14	50	5,7
24	8,3	51	7,1
25	15	52	550
26	23	53	290
27	20	-	-

## MÉTODOS DE PREPARACIÓN

30 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética o por variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, aquellos descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o una mezcla de disolventes adecuada para los reactivos y materiales empleados y adecuada para que las transformaciones se

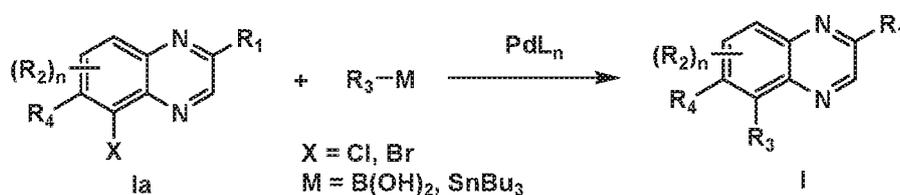
lleven a cabo. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. En ocasiones, esto requerirá una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la invención.

5 También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta sintética 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 muchas alternativas para el experto capacitado es Wuts *et al.* (Greene's Protective Groups In Organic Synthesis, 4ª Edición, Wiley-Interscience  
10 (2006).

Los compuestos de Fórmula I de esta invención pueden obtenerse mediante acoplamiento cruzado catalizado por paladio de haluros de arilo de Fórmula Ia con especies organometálicas R<sub>3</sub>-M como se muestra en el Esquema 1.

15

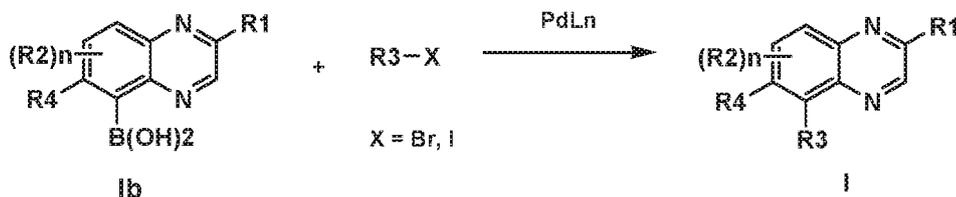
Esquema 1



20

Como alternativa, los compuestos de Fórmula I también pueden prepararse a partir de acoplamiento cruzado catalizado por paladio de ácidos arilborónicos de Fórmula Ib con los haluros R<sub>3</sub>-X mostrados en el Esquema 2.

Esquema 2

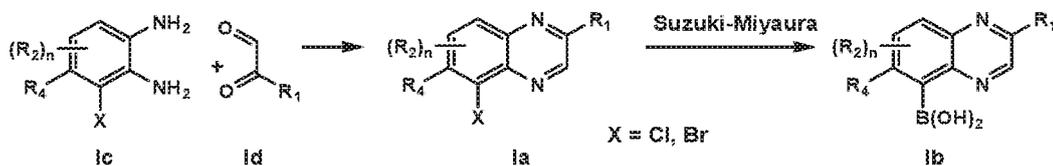


25

Un modo de preparar las quinoxalinas de Fórmula Ia y Ib es a través de la reacción de condensación de la diamina Ic con el cetoaldehído Id, como se muestra en el Esquema 3. En general, la condensación dará dos regioisómeros que pueden separarse por cromatografía. La estructura de Fórmula Ia puede convertirse en el ácido borónico Ib mediante una reacción de Suzuki-Miyaura.

30

Esquema 3

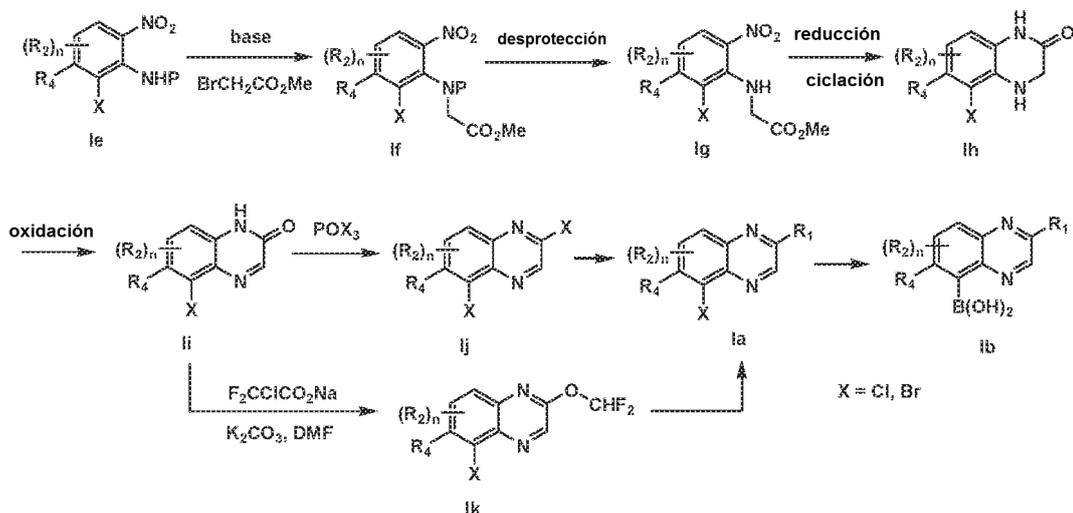


35

En el Esquema 4 se muestra una síntesis regioespecífica de quinoxalinas de Fórmulas Ia y Ib. Una orto-nitro anilina adecuadamente protegida le se alquila con bromoacetato de metilo para producir el compuesto If. La desprotección del compuesto If y la reducción del compuesto Ig deberían iniciar la ciclación para dar lugar al compuesto Ih. El compuesto Ih puede oxidarse para dar la quinoxalin-2-ona de Fórmula Ii, que puede convertirse en el intermedio Ij con haluros oxofosforosos. Los haluros en el compuesto Ij pueden desplazarse con un nucleófilo que contiene un grupo R<sub>1</sub> para dar el compuesto Ia, y los compuestos de Fórmula Ia pueden convertirse en los ácidos borónicos correspondientes de Fórmula Ib mediante una reacción de Suzuki-Miyaura. El Intermedio Ii también podría convertirse en Ik mediante una reacción de condensación con clorodifluoroacetato sódico en presencia de una base, tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. El difluoroalcoxi puede desplazarse con un nucleófilo que contiene un grupo R<sub>1</sub> para dar el compuesto Ia.

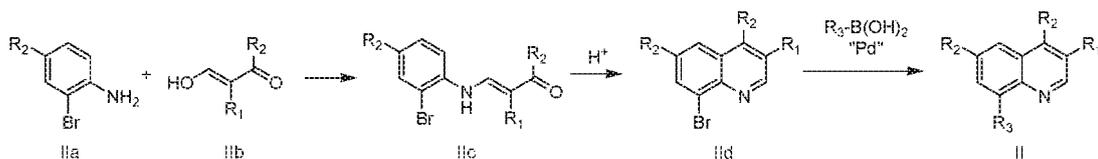
45

Esquema 4



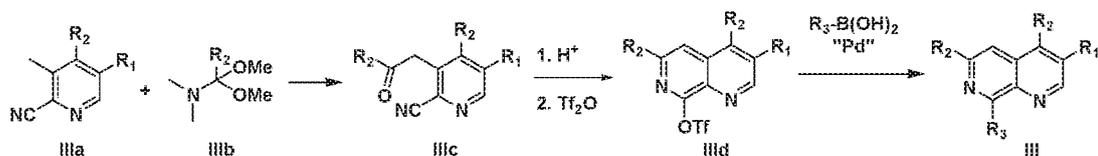
Los compuestos de Fórmula II de esta invención pueden obtenerse como se muestra en el Esquema 5. El compuesto Ila puede condensarse con el dicarbonilo Iib para dar el compuesto Iic. Una ciclación catalizada por ácido proporciona el bromuro clave Iid. La reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio con un ácido borónico adecuado proporciona el compuesto II.

Esquema 5



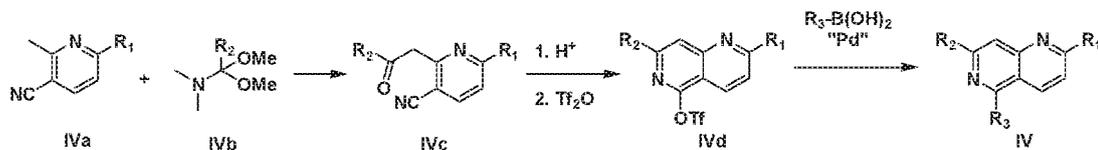
Los compuestos de Fórmula III de esta invención pueden obtenerse como se muestra en el Esquema 6. El compuesto IIIa puede condensarse con el dimetilacetal IIIb para dar el compuesto IIIc. La ciclación catalizada por ácido y la formación de triflato proporcionan el compañero de acoplamiento clave IIIId. La reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio con un ácido borónico adecuado proporciona el compuesto de Fórmula III.

Esquema 6



Los compuestos de Fórmula IV de esta invención pueden obtenerse como se muestra en el Esquema 7. El compuesto IVa puede condensarse con el dimetilacetal IVb para dar el compuesto IVc. La ciclación catalizada por ácido y la formación de triflato proporcionan el compañero de acoplamiento clave IVd. La reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio con un ácido borónico adecuado proporciona el compuesto de Fórmula IV.

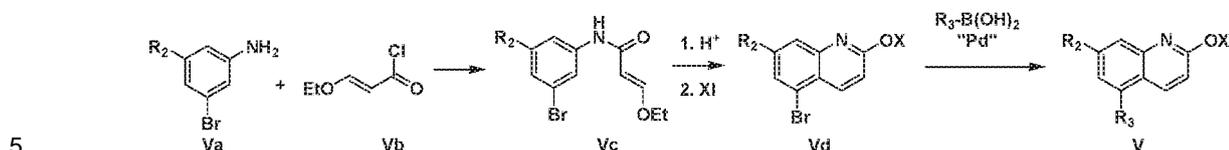
Esquema 7



Los compuestos de Fórmula V de esta invención pueden obtenerse como se muestra en el Esquema 8. El compuesto Va puede condensarse con el cloruro de ácido Vb para dar el compuesto Vc. Una ciclación catalizada por ácido y la alquilación de carbonilo proporcionan el bromuro clave Vd. La reacción de acoplamiento cruzado

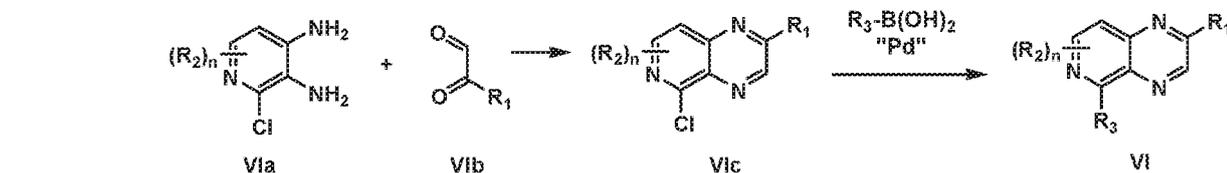
catalizada por paladio con un ácido borónico adecuado proporciona el compuesto de Fórmula V.

Esquema 8



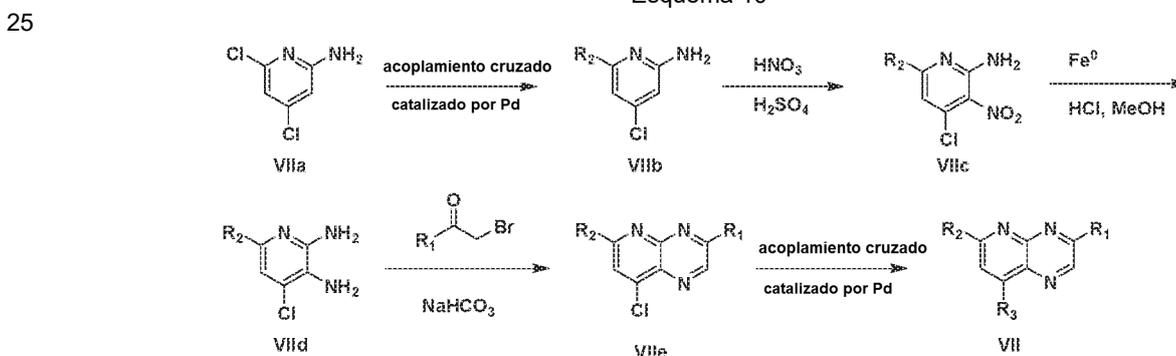
Los compuestos de Fórmula VI de esta invención pueden obtenerse como se muestra en el Esquema 9. El compuesto VIa puede condensarse con el compuesto de dicarbonilo Vlb para dar el compuesto Vlc. La reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio con un ácido borónico adecuado proporciona el compuesto de Fórmula VI.

Esquema 9



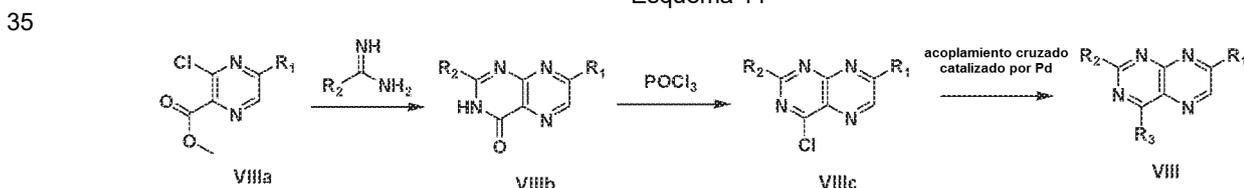
En la presente invención, pueden obtenerse compuestos de Fórmula VII a través de la ruta sintética mostrada en el Esquema 10. Comenzando con el cloruro de arilo VIIa, el acoplamiento cruzado catalizado por paladio de diversos estanoos o ácidos borónicos produce anilinas sustituidas de estructura VIIb. La nitración del compuesto VIIb y la reducción del compuesto VIIc permiten el acceso a compuestos de Fórmula VIId. La condensación mediada por base de la dianilina VIId con bromo-cetonas sustituidas proporciona los heterociclos de Fórmula VIIE. Un acoplamiento cruzado catalizado por paladio final con estanoos o ácidos aril borónicos produce entonces los compuestos de Fórmula VII.

Esquema 10



Los compuestos de Fórmula VIII de esta invención pueden obtenerse mediante acoplamiento cruzado catalizado por paladio de estanoos o ácidos aril borónicos con el cloruro de arilo VIIc como se muestra en el Esquema 11. El compuesto VIIa puede condensarse con amidinas para dar el compuesto VIIb. La conversión de oxicluro de fósforo del compuesto VIIb en el cloruro de arilo VIIc, seguido de acoplamiento cruzado catalizado por paladio con estanoos o ácidos aril borónicos proporciona el compuesto de Fórmula VIII.

Esquema 11

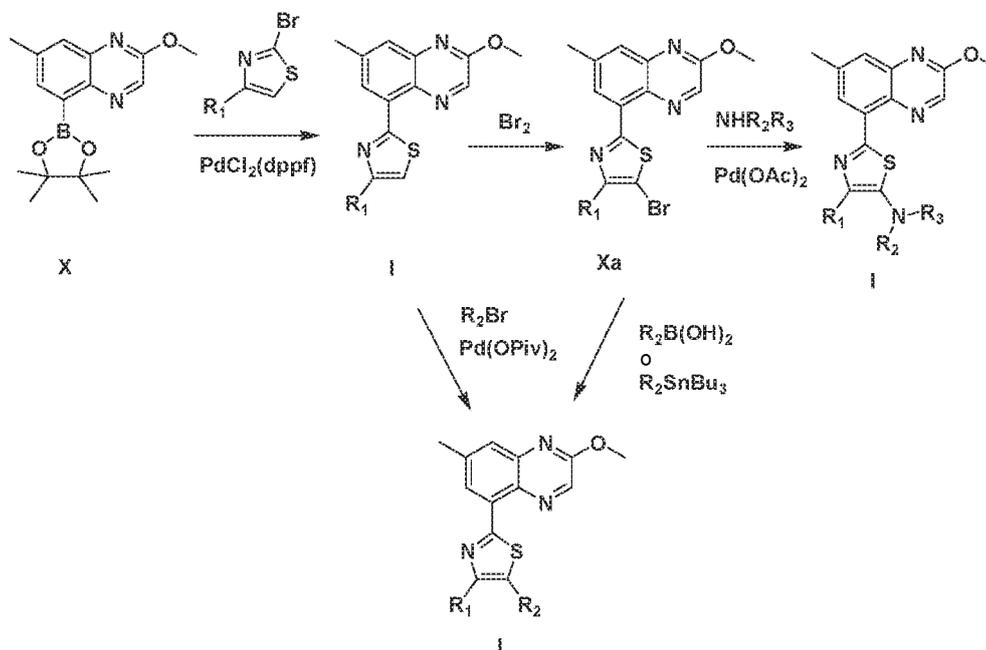


Los compuestos de fórmula I de esta invención pueden obtenerse mediante acoplamiento cruzado catalizado por paladio de haluros de arilo con el éster aril borónico X como se muestra en el Esquema 12. I puede bromarse para

dar Xa. I o Xa pueden hacerse reaccionar con haluros de arilo o ácidos aril borónicos en condiciones catalizada por paladio para dar compuestos adicionales de fórmula I. Como alternativa, Xa puede hacerse reaccionar con aminas en condiciones catalizadas por paladio para dar otros compuestos de fórmula I.

5

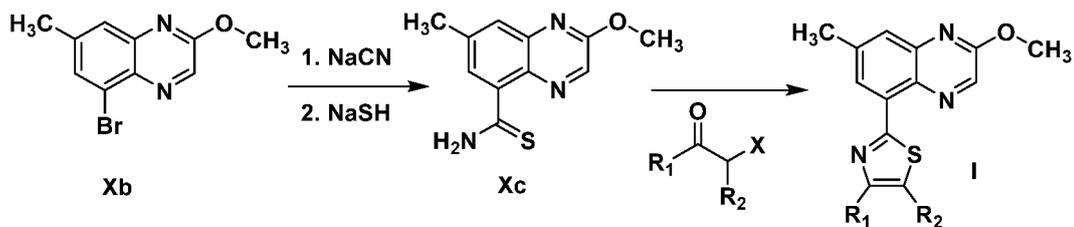
Esquema 12



10

Como alternativa, pueden prepararse compuestos de fórmula I como en el Esquema 13. El Intermedio Xb puede convertirse en la tioamida Xc, que puede someterse a una reacción de condensación con alfa halo cetonas para formar compuestos de fórmula I.

Esquema 13

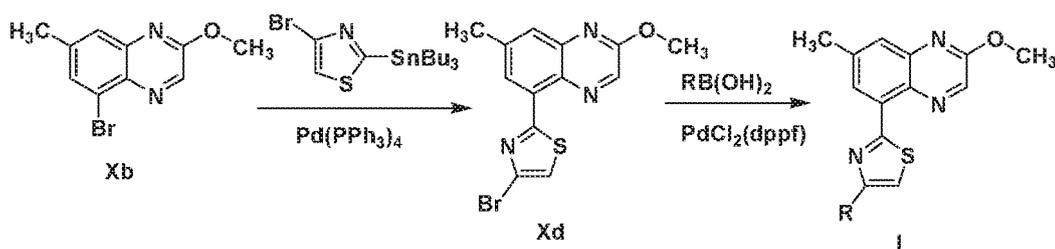


15

Como alternativa, los compuestos de fórmula I pueden prepararse como se muestra en el Esquema 14. Xb puede someterse a acoplamiento cruzado catalizado por paladio con aril estanano para dar Xd, que puede someterse a una reacción de acoplamiento cruzado catalizado por paladio con ácidos aril borónicos para dar compuestos de fórmula I.

20

Esquema 14



25

MÉTODOS GENERALES

Los siguientes métodos se usaron en los Ejemplos ilustrados, excepto donde se indique lo contrario.

Los productos se analizaron por HPLC analítica de fase inversa realizada en un sistema de HPLC Shimadzu Analytical que ejecutaba el software Discovery VP usando uno de los siguientes métodos:

- 5 Método A: columna PHENOMENEX® Luna C18 (4,6 x 50 mm o 4,6 x 75 mm) eluída a 4 ml/min con un gradiente de 2, 4 u 8 min de 100 % de A a 100 % de B (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).
- 10 Método B: columna PHENOMENEX® Luna C18 (4,6 x 50 mm) eluída a 4 ml/min con un gradiente de 4 min de 100 % de A a 100 % de B (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 C: columna PHENOMENEX® Luna C18 (4,6 x 50 mm o 4,6 x 75 mm) eluída a 4 ml/min con un gradiente de 2, 4 u 8 min de 100 % de A a 100 % de B (A: metanol al 10 %, agua al 89,9 %, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,1 %; B: agua al 10 %, metanol al 89,9 %, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,1 %, UV 220 nm).
- 15 Método D: columna PHENOMENEX® Luna C18 (4,6 x 50 mm o 4,6 x 75 mm) eluída a 4 ml/min con un gradiente de 2, 4 u 8 min de 100 % de A a 100 % de B (A: metanol al 10 %, agua al 89,9 %, NH<sub>4</sub>OAc al 0,1 %; B: agua al 10 %, metanol al 89,9 %, NH<sub>4</sub>OAc al 0,1 %, UV 220 nm).
- Método E: BEH C18 2,1 x 50 mm; A: agua + 0,05 % de TFA; B: acetonitrilo + 0,05 % de TFA; longitud de onda 220 nm; caudal 0,8 ml/min; del 0 % de B al 100 % de B en 1 minuto, tiempo de gradiente 1,5 min.
- 20 Método F: BEH C18 2,1 x 50 mm; A: agua + 0,05 % de TFA; B: acetonitrilo + 0,05 % de TFA; longitud de onda 220 nm; caudal 0,8 ml/min; del 0 % de B al 50 % de B en 1 minuto, tiempo de gradiente 1,5 min.
- Método G: BEH C18 2,1 x 50 mm; A: agua + 0,05 % de TFA; B: acetonitrilo + 0,05 % de TFA; longitud de onda 220 nm; caudal 0,8 ml/min; del 50 % de B al 100 % de B en 1 minuto, tiempo de gradiente 1,5 min.
- 25 Se realizó HPLC preparativa de fase inversa se realizó usando un sistema de HPLC preparativa Shimadzu que ejecutaba el software Discovery VP usando uno de los siguientes métodos.
- Método A: columna PHENOMENEX® Axia Luna 5 µM C18, 30 x 75 mm, con un gradiente de 10 min a 40 ml/min del 100 % de A al 100 % de B (A: acetonitrilo al 10 %, agua al 89,9 %, TFA al 0,1 %; B: agua al 10 %, acetonitrilo al 30 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 del 100 % de A al 100 % de B (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).
- 35 Método C: columna XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Flujo: 20 ml/min.
- 40 Método D: columna Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Flujo: 20 ml/min.
- Método E: columna PHENOMENEX® Luna 5 µM C18, 30 x 100 mm, con un gradiente de 10 min a 40 ml/min del 100 % de A al 100 % de B (A: acetonitrilo al 10 %, agua al 89,9 %, TFA al 0,1 %; B: agua al 10 %, acetonitrilo al 45 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 del 100 % de A al 100 % de B (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).
- 50 Método G: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido fórmico; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido fórmico; Flujo: 20 ml/min.
- 55 Se obtuvieron cromatogramas de CLEM en un sistema de HPLC Shimadzu que ejecutaba el software Discovery VP, acoplado con un espectrómetro de masas Waters ZQ que ejecutaba el software MassLynx versión 3.5 usando:
- Método A: Un gradiente lineal usando el disolvente A (acetonitrilo al 10 %, agua al 90 %, 0,1 % de TFA) y el disolvente B (acetonitrilo al 90 %, agua al 10 %, 0,1 % de TFA); 0-100 % de disolvente B durante 2 min y después 100 % de disolvente B durante 1 min. Columna: PHENOMENEX® Luna 3u C18(2) (2,0 x 30 mm). El caudal fue 5 ml/min. Y la detección UV se ajustó a 220 nm. La columna de CL se mantuvo a temperatura ambiente.
- 60 Método B: Un gradiente lineal usando el disolvente A (metanol al 10 %, agua al 90 %, 0,1 % de TFA) y el disolvente B (metanol al 90 %, agua al 10 %, 0,1 % de TFA); 0-100 % de disolvente B durante 4 min y después 100 % de disolvente B durante 1 min. Columna: PHENOMENEX® Luna 5u C18 (4,5 x 30 mm). El caudal fue 4 ml/min. Y la detección UV se ajustó a 220 nm. La columna de CL se mantuvo a temperatura ambiente.
- 65

Método C: Un gradiente lineal usando el disolvente A (metanol al 10 %, agua al 90 %, 0,1 % de TFA) y el disolvente B (metanol al 90 %, agua al 10 %, 0,1 % de TFA); 0-100 % de disolvente B durante 2 min y después 100 % de disolvente B durante 1 min. Columna: PHENOMENEX® Luna 3u C18(2) (2,0 x 30 mm). El caudal fue 1 ml/min. Y la detección UV se ajustó a 220 nm. La columna de CL se mantuvo a temperatura ambiente.

5 Método D: Un gradiente lineal usando el disolvente A (metanol al 10 %, agua al 90 %, 0,1 % de TFA) y el disolvente B (metanol al 90 %, agua al 10 %, 0,1 % de TFA); 0-100 % de disolvente B durante 2 min y después 100 % de disolvente B durante 1 min. Columna: PHENOMENEX® Luna 3u C18(2) (4,5 x 30 mm). El caudal fue 5 ml/min. Y la detección UV se ajustó a 220 nm. La columna de CL se mantuvo a temperatura ambiente.

10 Método E: acetonitrilo al 30-95 % en agua con 0,1 % de TFA en un ciclo de 8 min, Waters Xbridge 4,6 x 50 mm 5 um C18, caudal 1,2 ml/min y la detección UV se ajustó a 220 nm. La columna de CL se mantuvo a temperatura ambiente.

Método F: metanol al 10-95 % en agua, 0,1 % de TFA en un ciclo de 10 min, PHENOMENEX® Onyx Monolithic, 4,6 x 100 mm, 5 um C18, caudal 2,0 ml/min y la detección UV se ajustó a 220 nm. La columna de CL se mantuvo a temperatura ambiente.

15 Método G: acetonitrilo al 5-95 % en agua, 10 mM de modificador en un ciclo de 6 min, Waters Xbridge, 2,1 x 50 mm, 5 um C18, caudal 1,0 ml/min y la detección UV se ajustó a 220 nm. La columna de CL se mantuvo a temperatura ambiente.

Método H: BEH C18 2,1 x 50 mm; A: agua + 0,05 % de TFA; B: acetonitrilo + 0,05 % de TFA; longitud de onda 220 nm; caudal 0,8 ml/min; tiempo de gradiente 1,5 min; del 2 al 98 % de B.

20 Método I: BEH C18 2,1 x 50 mm; A: agua + 0,05 % de TFA; B: acetonitrilo + 0,05 % de TFA; 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 2,1 x 50 mm; A: agua + 0,05 % de TFA; B: acetonitrilo + 0,05 % de TFA; longitud de onda 220 nm; caudal 0,8 ml/min; tiempo de gradiente 1,5 min; del 48 al 98 % de B.

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

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

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

35 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 el disolvente B (acetonitrilo al 95 %, agua al 5 %, TFA al 0,05 %); 10-100 % de disolvente B durante 10 min y después 100 % de disolvente B durante 5 min. Columna: Sunfire C18, 3,5 um (4,6 x 150 mm). El caudal fue 2 ml/min. Y la detección UV se ajustó a 220 nm. La columna de CL se mantuvo a temperatura ambiente. Condiciones de inyección 2: Un

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

45 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 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a 100 % de B; Flujo: 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 de acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

## Ejemplos

55 La invención se define adicionalmente en los siguientes Ejemplos. Debe entenderse que los Ejemplos se dan únicamente a modo de ilustración. A partir del análisis anterior y los Ejemplos, un experto en la técnica puede determinar las características esenciales de la invención y, sin alejarse del espíritu y ámbito de las mismas, puede hacer diversos cambios y modificaciones para adaptar la invención a diversos usos y condiciones. Como resultado,

60 la invención no está limitada por los ejemplos ilustrativos expuestos a continuación en el presente documento, sino que se define por las reivindicaciones adjuntas a la presente.

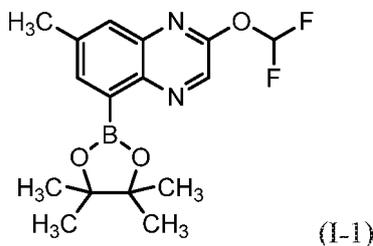
## ABREVIATURAS

AcOH	ácido acético
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftileno

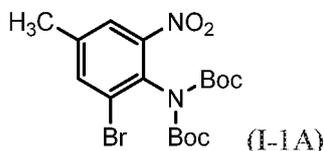
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
BOC <sub>2</sub> O	di( <i>tert</i> -butoxicarbonil)éter
BuLi	butillitio
DCM	diclorometano
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
HOBt	hidroxibenzotriazol
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
NH <sub>4</sub> OAc	acetato amónico
PdCl <sub>2</sub> (dppf)-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), diclorometano
Pd(Ph <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<i>tetraquis</i> (trifenilfosfina)paladio
TEA	trietilamina
TFA	trifluoroacetato
THF	tetrahidrofurano
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
EM	espectrometría de masas
g	gramo(s)
h	hora u horas
min	minuto(s)
ml	mililitro(s)
mmol	milimol(es)
TR	tiempo de retención

## INTERMEDIO I-1

5 2-(difluorometoxi)-7-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) quinoxalina

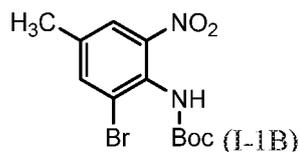


Intermedio I-1A: N-(2-bromo-4-metil-6-nitrofenil)-N-[(*tert*-butoxi) carbonil]carbamato de *tert*-butilo



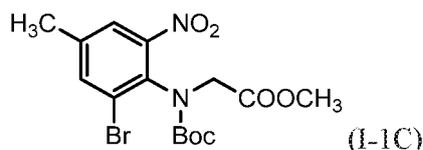
10 A una solución de 2-bromo-4-metil-6-nitroanilina (9,6 g, 41,6 mmol) en THF (60 ml) se añadió DMAP (0,508 g, 4,16 mmol), seguido de BOC<sub>2</sub>O (22,67 g, 104 mmol) en forma de un sólido. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró mediante vacío. El producto en bruto se disolvió en una pequeña  
 15 cantidad de cloroformo y se cargó en 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-1A (17,12 g, 39,7 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, cloroformo-d) 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); CL-EM: método A, TR = 1,90 min, EM (IEN)  
 20 *m/z*: 230,0 y 232,0 (M-2 Boc)<sup>+</sup>.

Intermedio I-1B: (2-bromo-4-metil-6-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo



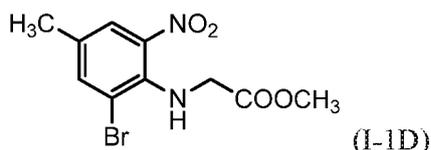
A una solución del Intermedio I-1A (17,1 g, 39,6 mmol) en diclorometano (60 ml) se añadió TFA (6,11 ml, 79 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de bicarbonato sódico saturado, se extrajo con diclorometano (3 x), se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, El Intermedio I-1 B se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (12,88 g, rendimiento del 88 %): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, cloroformo-d) 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); CL-EM: método A, TR = 1,53 min, EM (IEN) *m/z*: 231,0 y 233,0 (M-Boc)<sup>+</sup>.

10 Intermedio I-1C: 2-((2-bromo-4-metil-6-nitrofenil)(*tert*-butoxicarbonil) amino)acetato de metilo



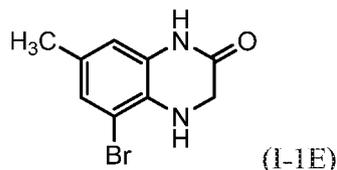
El Intermedio I-1B (12 g, 26,3 mmol) se disolvió en DMF (80 ml), se enfrió con un baño de agua. Se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25,8 g, 79 mmol). La solución de color pardo oscuro se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, después se añadió gota a gota 2-bromoacetato de metilo (4,37 ml, 47,6 mmol). Después de la adición de bromoacetato de metilo, el color pardo se atenuó 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 en 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-1C (15,2 g, 37,7 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un aceite de color amarillo. La RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, cloroformo-d) 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); CL-EM: método A, TR = 1,70 min, EM (IEN) *m/z*: 303,0 y 305,0 (M-Boc)<sup>+</sup>.

Intermedio I-1D: 2-((2-bromo-4-metil-6-nitrofenil)amino)acetato de metilo



Al Intermedio I-1C (15,2 g, 37,7 mmol) se 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 retiró al vacío, se capturó con EtOAc (2 x) para dar el Intermedio I-1D (13,6 g, 40,1 mmol, rendimiento del 106 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) 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); CLEM: Método A, TR = 1,94 min, EM (IEN) *m/z*: 303,1 y 305,1 (M+H)<sup>+</sup>.

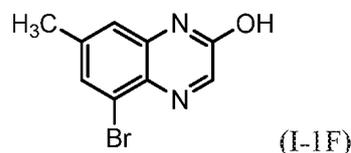
Intermedio I-1E: 5-bromo-7-metil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona



A una solución del Intermedio I-1D (13,6 g, 40,1 mmol) en MeOH (100 ml) en un matraz de 1 l enfriado con un baño de agua se añadió HCl concentrado (13,35 ml, 160 mmol), seguido de dihidrato de cloruro de estaño (II) (36,1 g, 160 mmol). La mezcla se agitó a 68 °C durante 2,5 h. El MeOH se retiró mediante 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 fue una partícula muy fina que era muy difícil de retirar por filtración. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación. La capa orgánica se recogió. El material acuoso se extrajo adicionalmente (2 x 200 ml)

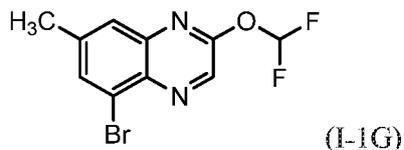
con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x) y salmuera (2 x), se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el Intermedio I-1E (8,36 g, 34,7 mmol, rendimiento del 87 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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); CL-EM: método A, TR = 1,66 min, EM (IEN) *m/z*: 241,0 y 243,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio I-1F: 5-bromo-7-metilquinoxalin-2-ol



A una suspensión del Intermedio I-1E (6,7 g, 27,8 mmol) en MeOH (50 ml) en un matraz de 1 l se 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 cuidadosamente a 60 °C. Después de calentar durante 15 min, la mezcla de reacción se volvió fuertemente exotérmica, sugiriendo un inicio de la reacción. El baño de calentamiento se retiró y la agitación se continuó durante 30 min hasta que la mezcla se volvió completamente transparente. Después de enfriar a temperatura ambiente con un baño de agua, se retiró el MeOH mediante vacío. Después, la mezcla se neutralizó con HCl 2,0 N (a pH 2 -3) y refrigeración con hielo. El precipitado formado se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó al vacío en el aire durante 1,0 h y después a vacío a 60 °C durante 2,0 h y a alto vacío para dar el Intermedio I-1F (6,55 g, 27,4 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,52 (s a, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 2,40 (s, 3H); CL-EM: método A, TR = 1,62 min, EM (IEN) *m/z*: 239,0 y 241,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio I-1G: 5-bromo-2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalina



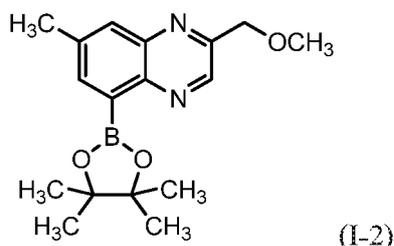
Una mezcla del Intermedio I-1F (7,4 g, 26,9 mmol) y carbonato potásico (18,56 g, 134 mmol) en DMF (120 ml) se calentó a 100 °C durante 5 min. Se añadió en una porción 2-cloro-2,2-difluoroacetato sódico (16,40 g, 107,6 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 10 min. La mezcla cambió de una suspensión de color amarillo a una de color 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 (tiempo de gradiente de 12 min). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron para dar el Intermedio I-1G (6,0 g, 20,76 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, cloroformo-d) 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*<sub>HF</sub> = 71,80 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H); RMN <sup>19</sup>F (471 MHz, cloroformo-d) δ -89,82 (s, 2F); CL-EM: método A, TR = 2,09 min, EM (IEN) *m/z*: 289,0 y 291,0 (M+H)<sup>+</sup>.

40 Intermedio I-1:

Una mezcla del Intermedio I-1G (1,04 g, 3,60 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,370 g, 5,40 mmol), acetato potásico (0,883 g, 8,99 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejo con diclorometano (1:1) (0,147 g, 0,180 mmol) en dioxano (14 ml) se desgasificó burbujeando argón durante 10 min. El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 135 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc/agua, el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de tolueno y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 40 g, que se eluyó con EtOAc al 5 % en hexanos durante 2 min, después un gradiente de 18 min del 5 % al 75 % de EtOAc en hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron y se liofilizaron para dar el Intermedio I-1 (0,93 g, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido pálido. La RMN <sup>1</sup>H se complicó por la presencia de dos conjuntos de señales. La RMN <sup>19</sup>F indicó un solo compuesto. RMN <sup>19</sup>F (471 MHz, cloroformo-d) δ -89,64 (s, 2F). CL-EM: método A, TR = 2,01 min, EM (IEN) *m/z*: 225,0 (ácido borónico)<sup>+</sup>.

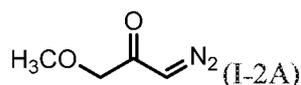
55 INTERMEDIO I-2

2-(metoximetil)-7-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalina



Intermedio I-2A: 1-diazo-3-metoxipropan-2-ona

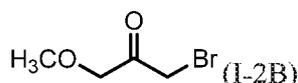
5



A 2-metoxiacetilo cloruro (2,4 g, 22,12 mmol) en MeCN (40 ml) enfriado con un baño de hielo se añadió (diazometil)trimetilsilano 2,0 M en éter dietílico (19,35 ml, 38,7 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargando en cloroformo, EtOAc del 0 % al 50 % en hexano durante 18 min usando un cartucho de gel de sílice de 40 g). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron (temp. del baño por debajo de 35 °C) para producir el Intermedio I-2A (1,82 g, 15,95 mmol, rendimiento del 72,1 %) en forma de un líquido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, cloroformo-d) δ 5,73 (s a, 1H), 3,97 (s a, 2H), 3,43 (s, 3H); *CL-EM*: método A, TR = 0,43 min, EM (IEN) *m/z*: 137,0 (M+N<sub>a</sub>)<sup>+</sup>.

15

Intermedio I-2B: 1-bromo-3-metoxipropan-2-ona



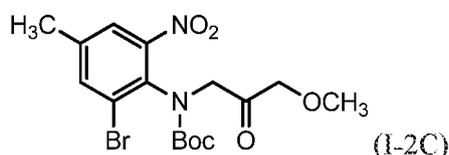
20

Al Intermedio I-2A (1,6 g, 14,02 mmol) en éter dietílico (20 ml) a 0 °C se añadió gota a gota HBr acuoso al 48 % (2,380 ml, 21,03 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 5 min y a temperatura ambiente durante 10 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado (2 x) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró (mantenida temp. del baño por debajo de 30 °C) para dar el Intermedio I-2B (1,5 g, 8,98 mmol, rendimiento del 64,1 %) en forma de un líquido de color ligeramente amarillo. La RMN <sup>1</sup>H indicó una pureza de > 92 %. El compuesto se usó inmediatamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, cloroformo-d) δ 4,24 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), consistente con el informe de la literatura (J. Org. Chem. 1981, 217).

25

Intermedio I-2C: (2-bromo-4-metil-6-nitrofenil)(3-metoxi-2-oxopropil)carbamato de *terc*-butilo

30



35

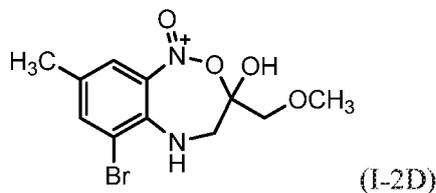
Al Intermedio I-1B (1,98 g, 5,98 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,41 g, 10,46 mmol). La solución de color pardo se agitó a 0 °C durante 10 min, seguido de la adición del Intermedio I-2B (1,498 g, 8,97 mmol) en acetonitrilo (5,0 ml). La solución de color pardo se volvió de color amarillo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargando en cloroformo, EtOAc del 0 % al 60 % en hexano durante 18 min usando un cartucho de gel de sílice de 80 g). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio I-2C (2,4 g, 5,75 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un aceite de color amarillo. La RMN <sup>1</sup>H indicó la presencia de dos rotámeros. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,70-7,65 (m, 2H), 4,55 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H), 4,32 y 4,14 (d, *J* = 1,4 Hz, 2H), 3,44 y 3,40 (s, 3H), 2,45 y 2,40 (s, 3H), 1,49 y 1,35 (s, 9H); *CL-EM*: método A, TR = 1,89 min, EM (IEN) *m/z*: 317 y 319 (M-Boc)<sup>+</sup>.

40

45

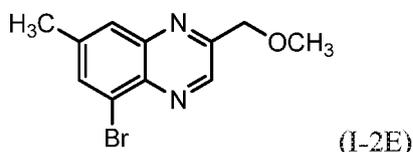
Intermedio I-2D:

6-bromo-3-hidroxi-3-(metoximetil)-8-metil-1-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[c][1,2,5]oxadiazepin-1-ilo



5 Al Intermedio I-2C (1,67 g, 4,00 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se añadió HCl 4,0 N en dioxano (10,01 ml, 40,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El disolvente se retiró al vacío, se capturó una vez con EtOAc para dar el Intermedio I-2D (1,25 g, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,75-7,66 (m, 2H), 4,13-3,98 (m, 1H), 3,78-3,56 (m, 3H), 3,50 y 3,44 (m, 3H), 2,39 (s, 3H); método A, TR = 1,47 min, EM (IEN) *m/z*: 317,0 y 319,0 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Intermedio I-2E: 5-bromo-2-(metoximetil)-7-metilquinoxalina



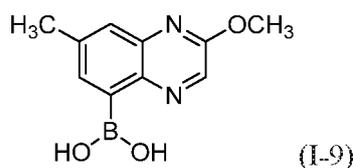
15 El Intermedio I-2D (1,25 g, 3,9 mmol) se disolvió en THF (30 ml). Se añadió HCl concentrado (0,986 ml, 12,01 mmol), seguido de dihidrato de cloruro de estaño (II) (3,61 g, 16,01 mmol). La mezcla se puso y se agitó en un baño de aceite precalentado a 40 °C durante 4,0 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/agua. La fase orgánica se neutralizó con bicarbonato sódico saturado y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, el precipitado se retiró por filtración con una capa de celite húmedo. El filtrado se recogió. 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 cloroformo, EtOAc del 0 % al 60 % 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 el Intermedio I-2D (0,57 g, 1,920 mmol, rendimiento del 48,0 %) en forma de un sólido de color pardo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,03 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 1,8, 1,1 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,60 (s, 3H); El Intermedio I-2D estaba contaminado con aprox. un 10 % de un subproducto de 5-bromo-2,7-dimetilquinoxalina.

Intermedio I-2:

30 Una mezcla del Intermedio I-2E (900 mg, 3,37 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'.5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1369 mg, 5,39 mmol), acetato potásico (661 mg, 6,74 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejo con diclorometano (1:1) (110 mg, 0,135 mmol) en dioxano (15 ml) se desgasificó burbujeando argón durante 10 min. El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc/agua, el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico, se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargando en cloroformo, diclorometano del 0 % al 20 % en MeOH durante 15 min usando un cartucho de gel de sílice de 40 g). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron y se purificaron adicionalmente por HPLC prep. (Método A, 10-80 % de B en 8 min, con un caudal de 40 ml/min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para retirar el disolvente. El material se disolvió en EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico saturado diluido (para retirar el TFA), salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se liofilizó para dar el Intermedio I-2 (360 mg, 1,550 mmol, rendimiento del 46 %) en forma de un sólido ligeramente coloreado. *CL-EM*: método A, TR = 1,73 min, EM (IEN) *m/z*: 233,1 ácido borónico (M+H)<sup>+</sup>.

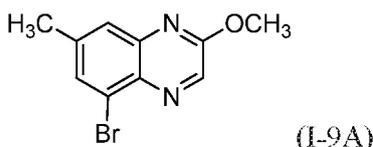
INTERMEDIO I-9

45 ácido (2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)borónico



Intermedio I-9A: 5-bromo-2-metoxi-7-metilquinoxalina

50



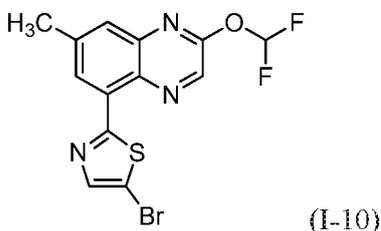
Al Intermedio I-1G (3,13 g, 10,83 mmol) disuelto en THF (20 ml) y MeOH (15 ml) a temperatura ambiente se añadió metóxido sódico 4,3 M en MeOH (7,55 ml, 32,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró el metanol al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con 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-9A (2,7 g, 10,67 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, cloroformo-d) 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); *CL-EM*: Método A, del 30 al 100 % de B. TR = 1,71 min, EM (IEN) *m/z*: 253,0 y 255,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio I-9:

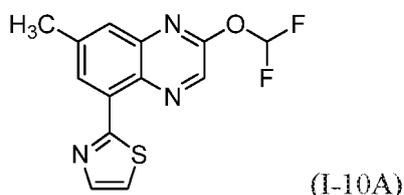
Una mezcla del Intermedio I-9A (700 mg, 2,77 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1053 mg, 4,15 mmol), acetato potásico (679 mg, 6,91 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejo con diclorometano (1:1) (113 mg, 0,138 mmol) en dioxano (14 ml) se desgasificó burbujeando argón durante 5 min. Después, se calentó a 130 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se mezcló con EtOAc/agua y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El material insoluble se retiró por filtración a través de una capa 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 cloroformo, EtOAc del 5 % al 100 % en hexano durante 15 min usando un cartucho de gel de sílice de 80 g). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para producir el Intermedio I-9 (362 mg, 1,659 mmol, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,41 (s, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,49 (s a, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). *CL-EM*: método H, TR = 0,83 min, EM (IEN) *m/z*: 219,1 (M+H)<sup>+</sup>.

INTERMEDIO I-10

5-bromo-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol



Intermedio I-10A: 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol



En un tubo para microondas, a una solución desgasificada del Intermedio I-1G (0,200 g, 0,692 mmol), 2-(tributylestanil)tiazol (0,259 g, 0,692 mmol) y acetato potásico (0,136 g, 1,384 mmol) en dioxano (10 ml) a temperatura ambiente se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,040 g, 0,035 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con HCl 1 N, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir un sólido de color amarillo. La mezcla de reacción se purificó en un ISCO usando un gradiente del 0-100 % de EtOAc en hexanos en una columna de 40 g para producir el Intermedio I-10A (0,126 g, 0,430 mmol, rendimiento del 62,1 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,68-8,64 (m, 2H), 8,01 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,86-7,45 (m, 3H), 2,65 (s, 3H). *CL-EM*: método H, TR = 0,91 min, EM (IEN) *m/z*: 294,9 (M+H)<sup>+</sup>.

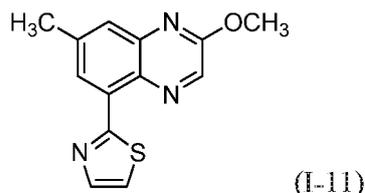
Intermedio I-10:

El Intermedio I-10A (0,126 g, 0,430 mmol) y acetato sódico (0,070 g, 0,859 mmol) se disolvieron en AcOH (15 ml).

Se añadió gota a gota bromo (0,033 ml, 0,644 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió de nuevo en EtOAc y agua. La solución se neutralizó mediante la adición de carbonato sódico acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Este compuesto se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,64 (s, 1H), 8,60 (d, J = 2,0 Hz, <sup>1</sup>H), 7,88 (s, 1H), 7,83-7,44 (m, 2H), 2,65 (s, 3H). CL-EM: método H, TR = 1,30 min, EM (IEN) m/z: 371,9 (M+H)<sup>+</sup>.

## INTERMEDIO I-11

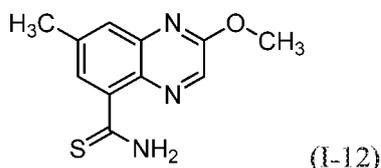
2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol



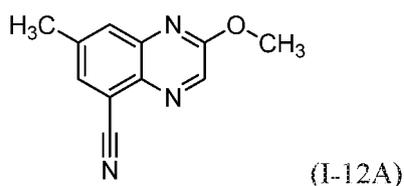
15 El Intermedio I-10A (0,100 g, 0,341 mmol) se disolvió en MeOH (2,73 ml), THF (0,682 ml) y NaOH 1 N (1,023 ml, 1,023 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio I-11 (0,088 g, 3,41 mmol, 100 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,53 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). CL-EM: método H, TR = 1,05 min, EM (IEN) m/z: 258,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## INTERMEDIO I-12

2-metoxi-7-metilquinoxalina-5-carbotioamida



Intermedio I-12A: 2-metoxi-7-metilquinoxalina-5-carbonitrilo



30 El Intermedio I-9A (0,458 g, 1,810 mmol) y cianuro de cobre (I) (0,600 g, 6,70 mmol) se disolvieron en DMF (18,10 ml) y se calentaron a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó adicionalmente con agua, después salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 12 g, gradiente de 17 minutos del 0 al 100 % de EtOAc en hexanos) para dar el Intermedio I-12A (247 mg, 1,24 mmol, 68,5 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,55 (s, 1H), 7,86 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,58 (s, 3H); CL-EM: Método H, TR = 0,92 min, EM (IEN) m/z: 200,1 (M+H)<sup>+</sup>.

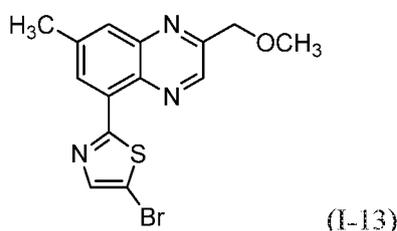
Intermedio I-12:

45 El Intermedio I-12A (0,247 g, 1,240 mmol), sulfhidrato sódico (1,043 g, 18,60 mmol) y cloruro de magnesio (1,771 g, 18,60 mmol) se disolvieron en DMF (12,40 ml) y se agitaron durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, lo que formó grandes cantidades de precipitados. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido se sometió a ultrasonidos con DCM, después se filtró. La solución resultante se concentró al vacío para dar el Intermedio I-12 (111 mg, 0,476 mmol, 38,4 %) en forma de un sólido de color naranja: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 11,86 (s a, 1H), 9,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,32 (s a, 1H), 7,82 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz,

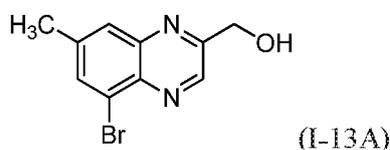
1H), 4,11 (s, 3H), 2,61 (s, 3H); *CL-EM*: Método H, TR = 0,88 min, EM (IEN) *m/z*: 234,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## INTERMEDIO I-13

5 5-bromo-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol

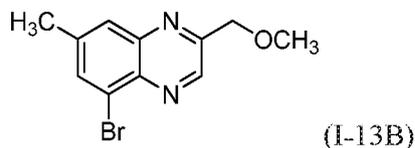


10 Intermedio I-13A: (5-bromo-7-metilquinoxalin-2-il)metanol



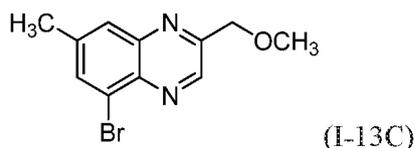
Se disolvieron NaBH<sub>4</sub> (135 mg, 3,56 mmol) y cloruro cálcico (197 mg, 1,779 mmol) en THF (5270 μl). Se añadió gota a gota una solución del Intermedio I-8 (500 mg, 1,779 mmol) en THF (1318 μl) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 40 g, gradiente de 19 minutos del 0 al 100 % de EtOAc en hexanos) para producir el Intermedio I-13A (0,263 g, 1,04 mmol, 58 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,85 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 1,7, 1,1 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,73 (s, 1H), 2,58 (s, 3H). *CL-EM*: método H, TR = 0,93 min, EM (IEN) *m/z*: 253,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio I-13B: metanosulfonato de (5-bromo-7-metilquinoxalin-2-il)metilo



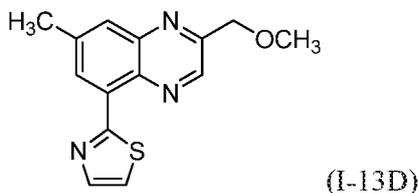
El Intermedio I-13A (262,5 mg, 1,037 mmol) y TEA (0,434 ml, 3,11 mmol) se disolvieron en DCM (20 ml) y se añadió anhídrido metanosulfónico (217 mg, 1,245 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir el Intermedio I-13B (0,343 g, 1,04 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color naranja. El material se usará en bruto en la siguiente etapa. *CL-EM*: método H, TR = 1,00 min, EM (IEN) *m/z*: 331,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio I-13C: 5-bromo-2-(metoximetil)-7-metilquinoxalina



El Intermedio I-13B (343 mg, 1,036 mmol) se disolvió en THF (20 ml). se añadió metóxido sódico (4143 μl, 2,071 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró parcialmente al vacío para retirar el THF, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir el Intermedio I-13C (0,205 g, 0,767 mmol, 74 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,02 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 1,8, 1,0 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,59 (s, 3H). *CL-EM*; método H, TR = 1,08 min, EM (IEN) *m/z*: 267,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio I-13D: 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol



5 El Intermedio I-13C (205 mg, 0,767 mmol), 2-tributylestaniltiazol (241  $\mu$ l, 0,767 mmol) y acetato potásico (151 mg, 1,535 mmol) se disolvieron en dioxano (20 ml) y se desgasificaron burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (44,3 mg, 0,038 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en el microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se lavó con HCl 1 N, se lavó con salmuera, sulfato sódico seco, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna  
10 (ISCO, columna de gel de sílice de 40 g, gradiente de 19 minutos del 0 al 100 % de EtOAc en hexanos) para producir el Intermedio I-13D (0,125 g, 0,461 mmol, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  9,09 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,70 (s, 3H). *CL-EM*: método H, TR = 1,12 min, EM (IEN) *m/z*: 272,2 (M+H)<sup>+</sup>.

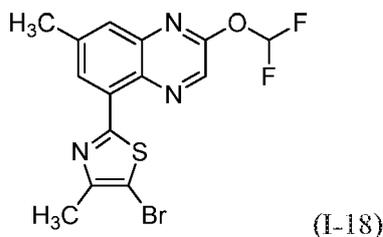
15 Intermedio I-13:

El Intermedio I-13D (125 mg, 0,461 mmol) y acetato sódico (76 mg, 0,921 mmol) se disolvieron en AcOH (14 ml). Se preparó una solución madre de bromo (35,6  $\mu$ l, 0,691 mmol) en AcOH (1,4 ml) y se añadió a la solución de material de partida. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción  
20 se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir el Intermedio I-13 (0,167 g, 0,477 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  9,06 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). *CL-EM*: método H, TR = 1,34 min, EM (IEN) *m/z*: 350,1 (M+H)<sup>+</sup>.

25

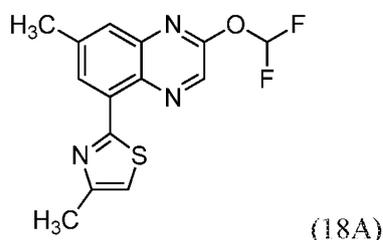
INTERMEDIO I-18

5-bromo-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metiltiazol



30

Intermedio I-18A: 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metiltiazol



35

El Intermedio I-1 (18,4 mg, 0,055 mmol) y 2-bromo-4-metiltiazol (14,62 mg, 0,082 mmol) se disolvieron en DMF (547  $\mu$ l). Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,68 mg, 3,28  $\mu$ mol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 32,8  $\mu$ l, 0,066 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C en el microondas durante 30 minutos. Se añadieron más 2-bromo-4-metiltiazol (14,62 mg, 0,082 mmol), carbonato sódico (2 M, 32,8  $\mu$ l, 0,066 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,68 mg, 3,28  $\mu$ mol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método A, del 30 al 100 % de B en 18 minutos) para dar el Intermedio I-18A (14,2 mg, 0,046 mmol, 84 %) en forma de un sólido de color rojo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,69-8,63 (m, 2H), 7,93-7,89 (m,  
40

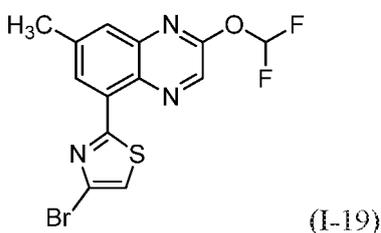
1H), 7,84-7,45 (m, 1H), 7,36 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 2,70 (d,  $J = 1,0$  Hz, 3H), 2,67 (s, 3H); *CL-EM*: Método H, TR = 1,15 min, EM (IEN)  $m/z$ : 308,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio I-18:

5 El Intermedio I-18A (14,2 mg, 0,046 mmol) y acetato sódico (7,58 mg, 0,092 mmol) se disolvieron en AcOH (1400  $\mu$ l). Se preparó una solución madre de bromo (3,57  $\mu$ l, 0,069 mmol) en AcOH (140  $\mu$ l) y se añadió a la solución de material de partida y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con carbonato sódico saturado, agua, después salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar I-18 (13,2 mg, 0,034 mmol, 74 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,63 (s, 1H), 8,58 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,84-7,44 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), *CL-EM*: Método H, El compuesto no se ionizó.

INTERMEDIO I-19

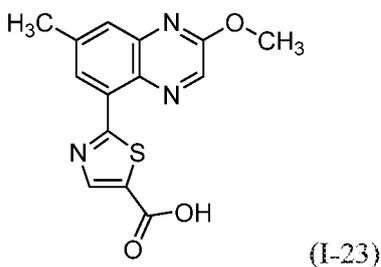
15 4-bromo-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol



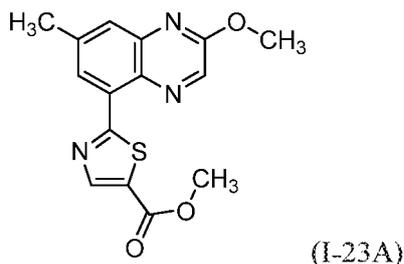
20 El Intermedio I-1G (50 mg, 0,173 mmol), 4-bromo-2-(tributilestanil)tiazol (59,6  $\mu$ l, 0,173 mmol) y acetato potásico (34,0 mg, 0,346 mmol) se disolvieron en dioxano (2507  $\mu$ l) y se desgasificaron burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió tetraquistrifenilfosfina paladio (9,99 mg, 8,65  $\mu$ mol) y la mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C en el microondas durante 2 horas. Se añadió más tetraquistrifenilfosfina paladio (9,99 mg, 8,65  $\mu$ mol) y la mezcla de reacción se calentó durante 1 hora más en el microondas a 120 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, HCl 1 N, después salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 12 g, gradiente de 17 minutos del DCM del 0 al 100 % en hexanos), se repurificó por HPLC preparativa (Método A, del 30 al 100 % de B en 20 minutos) para dar el Intermedio I-19 (9 mg, 0,024 mmol, 14 %) en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,67 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,84-7,46 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 2,65 (s, 3H); *CL-EM*: Método H, TR = 1,25 min, EM (IEN)  $m/z$ : 372/374 (M+H)<sup>+</sup>.

INTERMEDIO I-23

35 ácido 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-carboxílico



Intermedio I-23A: 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-carboxilato de metilo



40 A una solución agitada del Intermedio I-12 (1,0 g, 4,29 mmol) en DMF (10 ml) se añadió 2-cloro-3-oxopropanoato de

etilo (0,807 g, 5,36 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio I-23A (500 mg, 1,586 mmol, 37 %) en forma de un sólido de color blanco: *CL-EM*: Método H, TR = 1,56 min, EM (IEN) *m/z*: 316,4 (M+H)<sup>+</sup>.

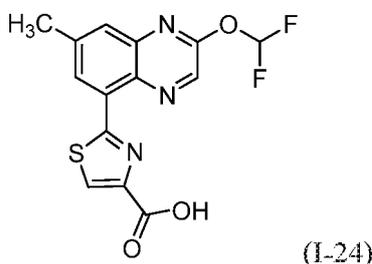
5

Intermedio I-23:

El Intermedio I-23A (500 mg, 1,586 mmol) se disolvió en THF (15 ml) y agua (5 ml). Se añadió LiOH (152 mg, 6,344 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar la capa orgánica. Después, la capa acuosa se lavó con EtOAc, se acidificó con HCl 1,5 N y el sólido se recogió mediante filtración por succión para dar el Intermedio I-23 (340 mg, 0,869 mmol, 54,8 %): RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,76 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,51 (2, 1H), 7,83 (t, *J* = 0,9 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,61 (s, 3 H), un pico enterrado bajo pico de DMSO; *CL-EM*: Método G, TR = 1,6 mm, EM (IEN) *m/z*: 301,4 (M+H)<sup>+</sup>.

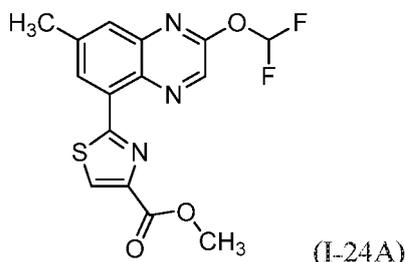
15 INTERMEDIO I-24

ácido 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-4-carboxílico



20

Intermedio I-24A: 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-4-carboxilato de metilo



25 El Intermedio I-1 (880 mg, 3,46 mmol), 2-bromotiazol-4-carboxilato de metilo (769 mg, 3,46 mmol) y acetato potásico (850 mg, 8,66 mmol) se disolvieron en dioxano (10 ml). Se añadió tetraquistrifenilfosfina paladio (320 mg, 0,277 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 125 °C durante 2 horas en el microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 10 % en éter de petróleo) para dar el Intermedio I-24A (300 mg, 0,649 mmol, 18,7 %): *CL-EM*: Método G, TR = 2,07 min, EM (IEN) *m/z*: 352,2 (M+H)<sup>+</sup>.

30

Intermedio I-24:

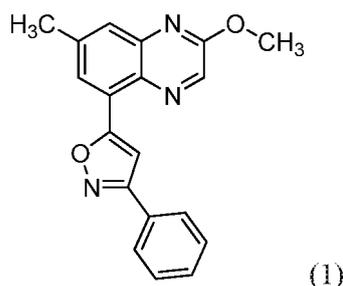
35 A una solución del Intermedio I-24A (300 mg, 0,649 mmol) en THF (10 ml) y agua (3 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (18,7 mg, 0,779 mmol) a -10 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El material en bruto se diluyó con agua, se acidificó con ácido cítrico, después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio I-24 (175 mg, 0,498 mmol, 77 %) en forma de un sólido de color blanquecino: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,98 (s, 1H), 8,63 (m, 2H), 7,91 (m, 2H), 2,68 (s, 3H); *CL-EM*: Método G, TR = 1,89 mm, EM (IEN) *m/z*: 338,0 (M+H)<sup>+</sup>.

40

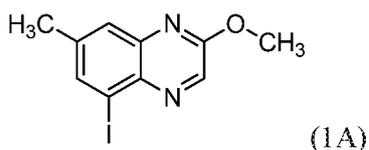
EJEMPLO 1

45 5-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-3-fenilisoxazol

45



Intermedio 1A: 5-yodo-2-metoxi-7-metilquinoxalina



5

Se suspendió 5-yodo-7-metilquinoxalin-2(1H)-ona (500 mg, 1,748 mmol) en tolueno (11,7 ml). Se añadieron óxido de plata (1013 mg, 4,37 mmol) y después yodometano (153  $\mu$ l, 2,447 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un filtro de micrómetros para retirar el óxido de plata. El residuo se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 40 g, gradiente de 19 minutos de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) para dar el Intermedio 1A (81 mg, 0,27 mmol, 15,4 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN  $^1$ H (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  8,42 (s, 1H), 8,00 (d,  $J$  = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (dd,  $J$  = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,51 (s, 3H); CL-EM: Método H, TR = : 1,09 min, EM (IEN)  $m/z$ : 301,1 (M+H) $^+$ .

15

Ejemplo 1:

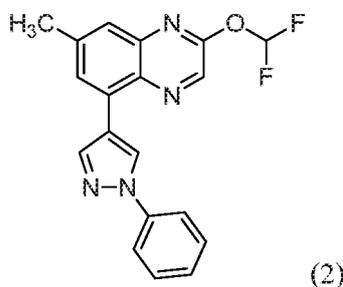
El Intermedio 1A (15 mg, 0,050 mmol) y ácido (3-fenilisoxazol-5-il)borónico (14,17 mg, 0,075 mmol) se disolvieron en DMF (500  $\mu$ l). Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,449 mg, 3,00  $\mu$ mol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 30,0  $\mu$ l, 0,060 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 35 al 100 % de B en 10 minutos). El material se repurificó por HPLC preparativa (Método D, del 50 al 85 % de B en 20 minutos) para dar el Ejemplo 1 (4,1 mg, 0,013 mmol, 25,5 %): RMN  $^1$ H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,54 (s, 1H), 8,09 (d,  $J$  = 1,7 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,55-7,46 (m, 3H), 4,13 (s, 3H), 2,63 (s, 3H); CL-EM: Método H, TR = 1,33 min, EM (IEN)  $m/z$ : 318 (M+H) $^+$ ; Método B de HPLC analítica: pureza del 98,5 %.

25

EJEMPLO 2

30

2-(difluorometoxi)-7-metil-5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)quinoxalina



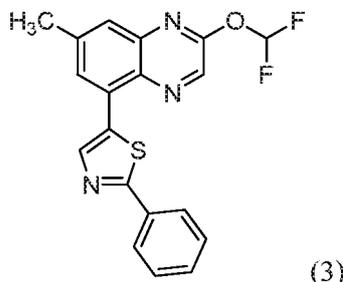
El Intermedio I-1 (15 mg, 0,045 mmol) y 4-bromo-1-fenil-1H-pirazol (14,93 mg, 0,067 mmol) se disolvieron en DMF (446  $\mu$ l). Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,187 mg, 2,68  $\mu$ mol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 26,8  $\mu$ l, 0,054 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 40 al 75 % de B en 20 minutos) para dar el Ejemplo 2 (3,0 mg, 0,00823 mmol, 18,4 %): RMN  $^1$ H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,89 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,86-7,75 (m, 3H), 7,70-7,56 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 2,62 (s, 3H); CL-EM: Método H, TR = 1,18 min, EM (IEN)  $m/z$ : 352,9 (M+H) $^+$ ; Método B de HPLC analítica: pureza del 96,6 %.

40

## EJEMPLO 3

5-*(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-2-feniltiazol*

5

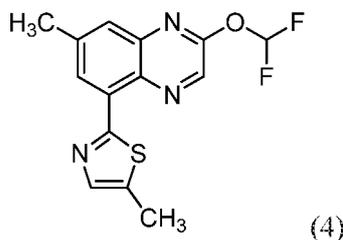


El Intermedio I-1 (17,2 mg, 0,051 mmol) y 5-bromo-2-feniltiazol (18,43 mg, 0,077 mmol) se disolvieron en DMF (512  $\mu$ l). Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,507 mg, 3,07  $\mu$ mol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 30,7  $\mu$ l, 0,061 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMF y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 50 al 95 % de B en 10 minutos) para dar el Ejemplo 3 (13,3 mg, 0,036 mmol, 69,7 %): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,64 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,04-7,97 (m, 3H), 7,84-7,53 (m, 2H), 7,52-7,44 (m, 3H), 2,65 (s, 3H); CL-EM: Método H, TR = 1,23 min, EM (IEN) *m/z*: 369,9 (M+H)<sup>+</sup>; Método B de HPLC analítica: pureza del 99 %.

## EJEMPLO 4

2-*(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metiltiazol*

20

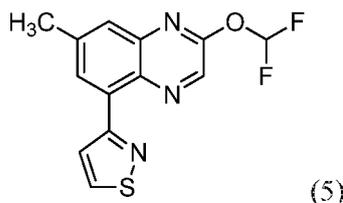


El Intermedio I-1 (17,1 mg, 0,051 mmol) y 2-bromo-5-metiltiazol (13,59 mg, 0,076 mmol) se disolvieron en DMF (509  $\mu$ l). Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,493 mg, 3,05  $\mu$ mol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 30,5  $\mu$ l, 0,061 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMF y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 45 al 85 % de B en 10 minutos), después se repurificó por HPLC preparativa (Método D, del 40 al 75 % B en 20 minutos) para dar el Ejemplo 4 (2,6 mg, 0,00821 mmol, 16,1 %): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,65 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,85-7,52 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,58 (s, 3H); CL-EM: Método H, TR = 1,12 min, EM (IEN) 307,9 (M+H)<sup>+</sup>. Método B de HPLC analítica: pureza del 97,0 %.

## EJEMPLO 5

3-*(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)isotiazol*

35

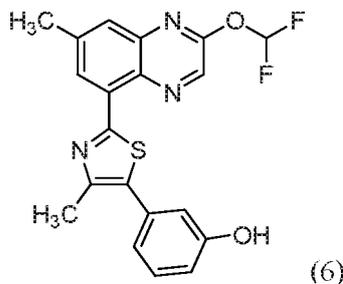


El Intermedio I-1 (15 mg, 0,045 mmol) y 3-bromoisotiazol (10,98 mg, 0,067 mmol) se disolvieron en DMF (446  $\mu$ l). Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,187 mg, 2,68  $\mu$ mol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 26,8  $\mu$ l, 0,054 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 3,5 al 80 % de B

en 10 minutos) para dar el Ejemplo 5 (50 mg, 0,017 mmol, 37,2 %): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,89 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,84-7,52 (m, 2H), 2,64 (s, 3H); CL-EM: Método H, TR = 1,08 min, EM (IEN) *m/z*: 293,9 (M+H)<sup>+</sup>; Método B de HPLC analítica: pureza del 97,4 %.

## 5 EJEMPLO 6

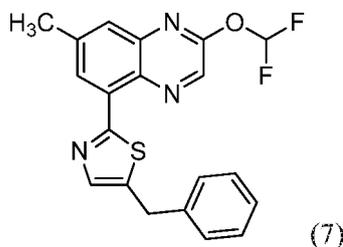
3-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metiltiazol-5-il)fenol



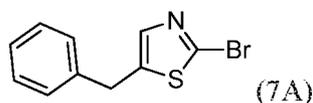
10 El Intermedio I-18 (13,2 mg, 0,034 mmol) y ácido (3-hidroxifenil)borónico (7,07 mg, 0,051 mmol) se disolvieron en DMF (342 μl). Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,675 mg, 2,051 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 20,51 μl, 0,041 mmol) y la mezcla de  
15 microondas durante 30 minutos. El compuesto se diluyó con DMF y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 40 al 85 % de B en 10 minutos) para dar el Ejemplo 6 (6,8 mg, 0,017 mmol, 48,8 %): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,66 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,85-7,52 (m, 2H), 7,29 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,85 (dt, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,60 (s, 3H); CL-EM: Método H, TR = 1,16 min, EM (IEN), *m/z*: 400,0 (M+H)<sup>+</sup>; Método B de HPLC analítica: pureza del 98,0 %.

## 20 EJEMPLO 7

5-bencil-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol



25 Intermedio 7A: 5-bencil-2-bromotiazol



30 Se suspendió bromuro de cobre (II) (49,9 mg, 0,223 mmol) en MeCN (526 μl). Se añadió nitrito de *t*-butilo (27,3 μl, 0,230 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. La solución anterior se añadió a una suspensión de 5-benciltiazol-2-amina (25 mg, 0,131 mmol) en MeCN (788 μl) y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con HCl 1 N, NaHCO<sub>3</sub> saturado, después salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se  
35 filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método A, del 30 al 100 % de B en 17 minutos) para dar 7A (11,5 mg, 0,045 mmol, 34,4 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,41-7,12 (m, 6H), 4,10 (s, 2H); CL-EM: Método H, TR = 1,08 mm, EM (IEN) *m/z*: 254/256 (M+H)<sup>+</sup>.

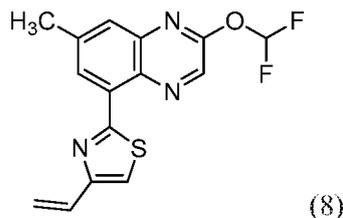
## 40 Ejemplo 7:

El Intermedio I-1 (15 mg, 0,045 mmol) y 7 (11,34 mg, 0,045 mmol) se disolvieron en DMF (446 μl). Se añadió

PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,187 mg, 2,68 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 26,8 μl, 0,054 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 minutos. El compuesto se diluyó con DMF y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 50 al 90 % de B en 10 minutos) para dar el Ejemplo 7 (2,7 mg, 0,00691 mmol, 15,5 %): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOLES) δ 8,61 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,82-7,49 (m, 3H), 7,36-7,28 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,63 (s, 3H); *CL-EM*: Método H, TR = 1,22 min, EM (IEN) *m/z*: 383,8 (M+H)<sup>+</sup>; Método B de HPLC analítica: pureza del 98,1 %.

## EJEMPLO 8

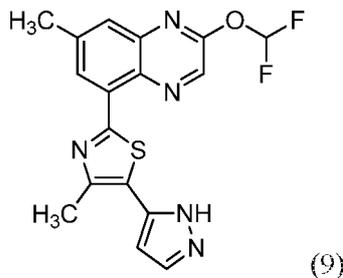
2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-viniltiazol



El Intermedio I-19 (9 mg, 0,024 mmol) y complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (5,82 mg, 0,024 mmol) se disolvieron en DMF (242 μl). Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,185 mg, 1,451 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 14,51 μl, 0,029 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMF y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 50 al 95 % de B en 10 minutos) para dar el Ejemplo 8 (4,3 mg, 0,013 mmol, 54,9 %): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,66 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,84-7,51 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 6,85 (dd, *J* = 17,5, 10,9 Hz, 1H), 6,16 (dd, *J* = 17,3, 1,4 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H); *CL-EM*: Método H, TR = 1,23 min, EM (IEN) *m/z*: 320,0 (M+H)<sup>+</sup>; Método B de HPLC analítica: pureza del 98,6 %.

## EJEMPLO 9

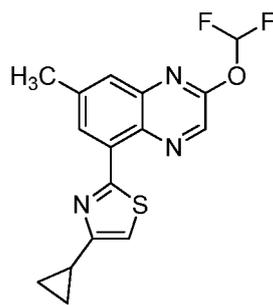
2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-5-(1H-pirazol-5-il)tiazol



Intermedio I-18 (20,4 mg, 0,053 mmol) y ácido (1H-pirazol-5-il)borónico (8,87 mg, 0,079 mmol) se disolvieron en DMF (528 μl). Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,59 mg, 3,17 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (31,7 μl, 0,063 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 minutos. El compuesto se diluyó con DMF y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 35 al 75 % de B en 10 minutos) para dar el Ejemplo 9 (10,6 mg, 0,028 mmol, 52,7 %): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,84-7,49 (m, 1H), 6,59 (s a, 1H), 2,69 (s a, 3H), 2,66 (s, 3H); *CL-EM*: Método H, TR = 1,07 min, EM (IEN) *m/z*: 374,0 (M+H)<sup>+</sup>; Método B de HPLC analítica: pureza del 98 %.

## EJEMPLO 10

4-ciclopropil-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol

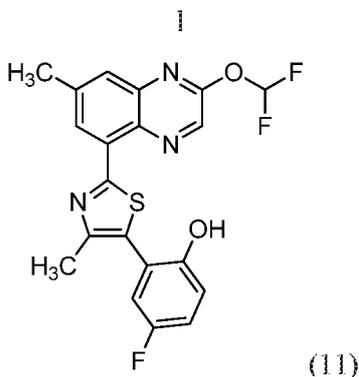


5 El Intermedio I-19 (16,7 mg, 0,045 mmol), ácido ciclopropilborónico (5,01 mg, 0,058 mmol), acetato de paladio (II) (0,504 mg, 2,243  $\mu$ mol), triciclohexilfosfina (1,258 mg, 4,49  $\mu$ mol) y fosfato potásico tribásico (33,3 mg, 0,157 mmol) se desgasificaron tres veces mediante alto vacío/relleno con nitrógeno. Se añadieron tolueno (285  $\mu$ l) y agua (14,24  $\mu$ l) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando 30 minutos con argón. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, después dos veces con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 55 al 100 % de B en 25 minutos) para dar el

10 Ejemplo 10 (2,7 mg, 0,00794 mmol, 17,7 %): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,64 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,85-7,50 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,04-0,97 (m, 2H), 0,98-0,91 (m, 2H); *CL-EM*: Método H, TR = 1,24 min, EM (IEN) *m/z*: 334,1 (M+H)<sup>+</sup>; Método B de HPLC analítica: pureza del 98 %.

#### 15 EJEMPLO 11

2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metiltiazol-5-il)-4-fluorofeno

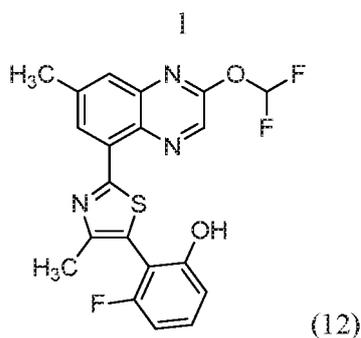


20 El Intermedio I-18 (20 mg, 0,052 mmol) y ácido (5-fluoro-2-hidroxifenil)borónico (12,11 mg, 0,078 mmol) se disolvieron en DMF (518  $\mu$ l). Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,54 mg, 3,11  $\mu$ mol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 31,1  $\mu$ l, 0,062 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C en el

25 microondas durante 30 minutos. El material en bruto se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (Método A, del 40 al 100 % de B en 20 minutos) para dar el Ejemplo 11 (12,8 mg, 0,031 mmol, 59,2 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,65-8,56 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,86-7,44 (m, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 7,02-6,96 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,51-2,45 (m, 3H); *CL-EM*: Método H, TR = 1,13 min, EM (IEN) *m/z*: 418,0 (M+H)<sup>+</sup>; Método A de HPLC analítica: pureza del 100 %.

#### 30 EJEMPLO 12

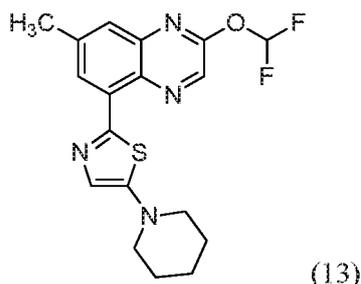
2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metiltiazol-5-il)-3-fluorofeno



El Intermedio I-18 (20 mg, 0,052 mmol) y ácido (2-fluoro-6-hidroxifenil)borónico (12,11 mg, 0,078 mmol) se disolvieron en DMF (518  $\mu$ l). Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,54 mg, 3,11  $\mu$ mol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 31,1  $\mu$ l, 0,062 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 minutos. El material en bruto se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (Método A, del 40 al 100 % de B en 20 minutos) para dar el Ejemplo 12 (7,6 mg, 0,018 mmol, 35,2 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,64-8,57 (m, 2H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,85-7,45 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,78-6,71 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,43 (s, 3H); CL-EM: Método H, TR = 1,12 min, EM (IEN) *m/z*: 418,1 (M+H)<sup>+</sup>; Método A de HPLC analítica: pureza del 100 %.

## EJEMPLO 13

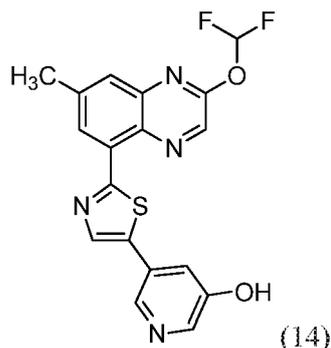
15 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(piperidin-1-il)tiazol



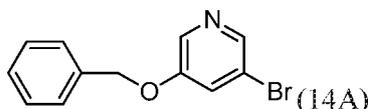
El Intermedio I-10 (25 mg, 0,067 mmol), piperidina (6,86 mg, 0,081 mmol), carbonato de cesio (65,7 mg, 0,202 mmol), acetato de paladio (II) (1,508 mg, 6,72  $\mu$ mol) y BINAP (8,37 mg, 0,013 mmol) se disolvieron en dioxano (672  $\mu$ l) y se desgasificaron durante 15 minutos, después se calentaron a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 55 al 95 % de B en 10 minutos), después se repurificó por HPLC preparativa (Método D, del 50 al 90 % de B en 10 minutos) para dar el Ejemplo 13 (2,2 mg, 0,00567 mmol, 8,4 %): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,61 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,83-7,52 (m, 3H), 3,30-3,23 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 1,78 (dt, *J* = 11,3, 5,7 Hz, 4H), 1,69-1,60 (m, 2H); CL-EM: Método H, TR = 1,16 min, EM (IEN) *m/z*: 377,1 (M+H)<sup>+</sup>; Método B de HPLC analítica: pureza del 97 %.

## EJEMPLO 14

30 5-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)piridin-3-ol

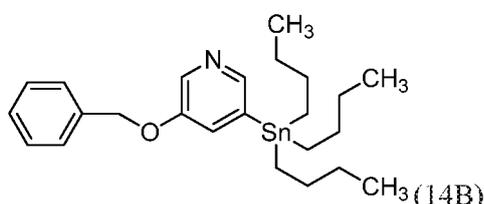


Intermedio 14A: 3-(benciloxi)-5-bromopiridina



- 5 Se disolvieron 5-bromopiridin-3-ol (100 mg, 0,575 mmol), carbonato de plata (475 mg, 1,724 mmol) y bromuro de bencilo (68,4  $\mu$ l, 0,575 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (2874  $\mu$ l) y se agitaron durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró para retirar las sales de plata y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 12 g, gradiente de 19 minutos de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) para dar el Intermedio 14A (41,2 mg, 0,156 mmol, 27,1 %) en forma de un aceite de color amarillo: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  8,30 (dd,  $J$  = 4,4, 2,4 Hz, 2H), 7,45-7,33 (m, 6H), 5,10 (s, 2H); *CL-EM*: Método H, TR = 0,99 min, EM (IEN)  $m/z$ : 264/266 (M+H) $^+$ .

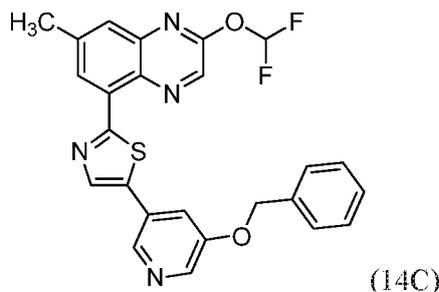
Intermedio 14B: 3-(benciloxi)-5-(tributilestanil)piridina



- 15 El Intermedio 14A (41 mg, 0,155 mmol) se disolvió en  $\text{Et}_2\text{O}$  (621  $\mu$ l) y se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadió BuLi (2,5 M, 68,3  $\mu$ l, 0,171 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos. Se añadió tributilcloroestano (42,1  $\mu$ l, 0,155 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 3 horas. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se suspendió en hexanos y se filtró a través de celite seco. El residuo se concentró al vacío para dar el Intermedio 14B, que se usó directamente en la siguiente reacción.

Intermedio 14C:

5-(5-(benciloxi)piridin-3-il)-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol



- 30 El Intermedio I-10 (25 mg, 0,067 mmol), El Intermedio 14B (39,8 mg, 0,084 mmol) y acetato potásico (13,18 mg, 0,134 mmol) se disolvieron en dioxano (973  $\mu$ l) y se desgasificaron burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió tetraquitrifenilfosfina paladio (3,88 mg, 3,36  $\mu$ mol) y la mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a  $120^\circ\text{C}$  en el microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, HCl 1 N, después salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método A, del 30 al 100 % de B en 20 minutos) para dar el Intermedio 14C (7,4 mg, 0,016 mmol, 21,1 %) en forma de un aceite de color pardo: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  8,72-8,66 (m, 3H), 8,46 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d,  $J$  = 0,8 Hz, 1H), 7,86-7,49 (m, 1H), 7,48-7,38 (m, 5H), 5,28 (s, 2H), 2,68 (s, 3H); *CL-EM*: Método H, TR = 1,13 min, EM (IEN)  $m/z$ : 477,0 (M+H) $^+$ .

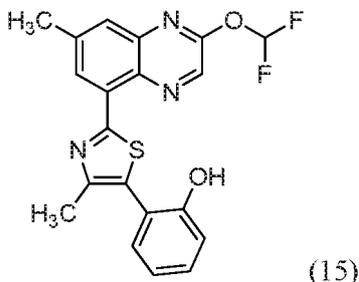
40 Ejemplo 14:

- El Intermedio 14C (7,4 mg, 0,016 mmol) se disolvió en MeOH (1553  $\mu$ l). Se añadió paladio sobre carbono (1,653 mg, 1,553  $\mu$ mol) y la mezcla de reacción se cerró herméticamente en una atmósfera de hidrógeno (0,031 mg, 0,016 mmol) durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 20 al 55 % de B en 13 minutos) para dar el Ejemplo 14 (2,8 mg, 0,00717 mmol, 46,2 %): RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,73 (s, 1H), 8,60 (d,  $J$  = 1,7 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,87-7,56 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 2,68 (s, 3H); *CL-EM*: Método H, TR = 0,89 min, EM (IEN)  $m/z$ : 387,0 (M+H) $^+$ ;

Método B de HPLC analítica: pureza del 99 %.

## EJEMPLO 15

## 5 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metiltiazol-5-il)fenol

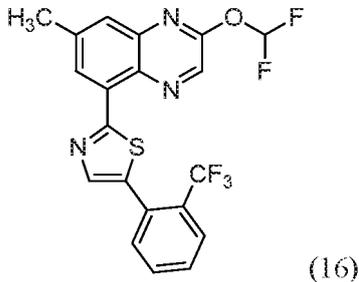


10 El Intermedio I-18 (16 mg, 0,041 mmol) y ácido (2-hidroxifenil)borónico (8,57 mg, 0,062 mmol) se disolvieron en DMF (414  $\mu$ l). Se añadió  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (2,030 mg, 2,486  $\mu$ mol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 24,86  $\mu$ l, 0,050 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 minutos. El material en bruto se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 45 al 85 % de B en 10 minutos) para dar el Ejemplo 15 (13,7 mg, 0,034 mmol, 83 %): RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,91 (s a, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,59 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 0,5$  Hz, 1H), 8,06-7,71 (m, 1H), 7,34 (dd,  $J = 7,6$ , 1,5 Hz, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,01 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,95-6,87 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,42 (s, 3H); *CL-EM*: Método H, TR = 1,10 min, EM (IEN)  $m/z$ : 400,0 (M+H) $^+$ ; Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

## EJEMPLO 16

20

## 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol

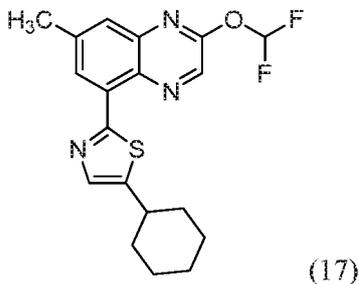


25 El Intermedio I-10 (20 mg, 0,054 mmol) y ácido (2-(trifluorometil)fenil)borónico (15,31 mg, 0,081 mmol) se disolvieron en DMF (537  $\mu$ l). Se añadió  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (2,63 mg, 3,22  $\mu$ mol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 32,2  $\mu$ l, 0,064 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 minutos. El material en bruto se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 55 al 95 % de B en 10 minutos) para dar el Ejemplo 16 (9,1 mg, 0,021 mmol, 38,7 %): RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,95 (s, 1H), 8,67 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 8,07-7,69 (m, 7H), 2,67 (s, 3H); *CL-EM*: Método H, TR = 1,25 min, EM (IEN)  $m/z$ : 437,9 (M+H) $^+$ ; Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

## EJEMPLO 17

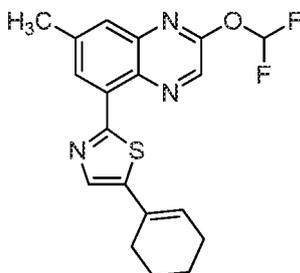
35

## 5-ciclohexil-2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol



Intermedio 17A:

5-(ciclohex-1-en-1-il)-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol



(17A)

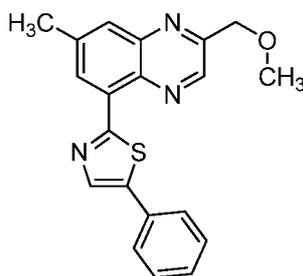
El Intermedio I-10 (20 mg, 0,054 mmol) y ácido ciclohex-1-en-1-ilborónico (13,54 mg, 0,107 mmol) se disolvieron en DMF (537  $\mu$ l). Se añadió  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (2,63 mg, 3,22  $\mu$ mol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 32,2  $\mu$ l, 0,064 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 55 al 95 % de B en 10 minutos) para dar 1A (7,1 mg, 0,018 mmol, 33,3 %): RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, METANOL- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8,66 (s, 1H), 8,46 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,74 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 7,84-7,53 (m, 1H), 6,34 (t,  $J = 4,1$  Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,52-2,45 (m, 2H), 2,26 (d,  $J = 3,6$  Hz, 2H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 2H); *CL-EM*: Método H, TR = 1,31 min, EM (IEN)  $m/z$ : 374,1 (M+H) $^+$ ; Método B de HPLC analítica: pureza del 94 %.

Ejemplo 17

El Intermedio 17A (6,05 mg, 0,016 mmol) se disolvió en EtOAc (405  $\mu$ l) y MeOH (405  $\mu$ l). Se añadió paladio sobre carbono (1,724 mg, 0,016 mmol) y la mezcla de reacción se cerró herméticamente en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 50 al 95 % de B en 22 minutos), después se repurificó por HPLC preparativa (Método D, del 55 al 92 % de B en 22 minutos) para dar el Ejemplo 17 (0,7 mg, 0,001865 mmol, 11,5 %): RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, METANOL- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8,67 (s, 1H), 8,44 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,85-7,53 (m, 3H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,14 (d,  $J = 11,8$  Hz, 2H), 1,88 (d,  $J = 13,2$  Hz, 2H), 1,78 (d,  $J = 12,7$  Hz, 1H), 1,63-1,52 (m, 2H), 1,52-1,41 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 1H); *CL-EM*: Método H, TR = 1,28 min, EM (IEN)  $m/z$ : 376,1 (M+H) $^+$ ; Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

EJEMPLO 18

2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-feniltiazol

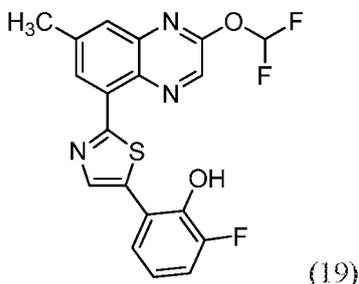


(18)

El Intermedio I-13 (12,5 mg, 0,036 mmol) y ácido fenilborónico (6,53 mg, 0,054 mmol) se disolvieron en DMF (357  $\mu$ l). Se añadió  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (1,749 mg, 2,141  $\mu$ mol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 21,41  $\mu$ l, 0,043 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 50 al 90 % de B en 20 minutos), después se repurificó por HPLC preparativa (Método D, del 45 al 85 % de B en 20 minutos) para dar el Ejemplo 18 (2,6 mg, 0,00748 mmol, 21 %): RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  9,10 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,81 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,51 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,67 (s, 3H); *CL-EM*: Método H, TR = 1,37 min, EM (IEN)  $m/z$ : 348,2 (M+H) $^+$ ; Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

## EJEMPLO 19

2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)-6-fluorofenol



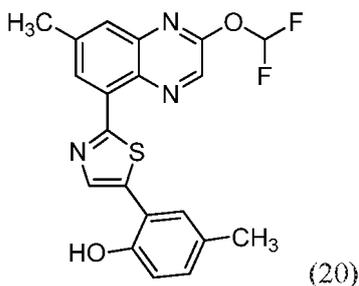
5

El Intermedio I-10 (18 mg, 0,048 mmol) y ácido (3-fluoro-2-hidroxifenil)borónico (15,1 mg, 0,097 mmol) se disolvieron en DMF (4,8 ml). Se disolvió carbonato potásico (20 mg, 0,145 mmol) en agua (0,12 ml) y se añadió a la mezcla de reacción. Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,16 mg, 0,00387 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 20 al 95 % de B en 10,9 minutos) para dar el Ejemplo 19 (7,7 mg): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,96 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,06-7,75 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H); *CL-EM*: Método G, TR = 4,52 mm, EM (IEN) *m/z*: 404,3 (M+H)<sup>+</sup>; Método B de HPLC analítica: pureza del 93 %.

15

## EJEMPLO 20

2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)-4-metilfenol



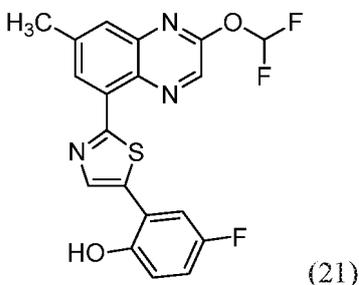
20

El Ejemplo 20 (1,0 mg) se preparó de manera análoga al Ejemplo 19: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,98 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,06-7,75 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); *CL-EM*: Método G, TR = 3,42 min, EM (IEN) *m/z*: 400,2 (M+H)<sup>+</sup>; Método B de HPLC analítica: pureza del 92 %.

25

## EJEMPLO 21

2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)-4-fluorofenol



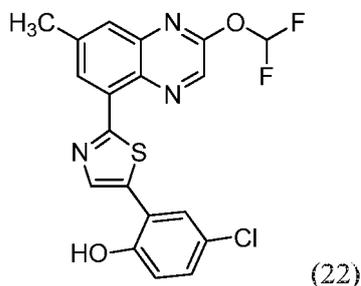
30

El Ejemplo 21 (2,0 mg) se preparó de manera análoga al Ejemplo 19: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,98 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,06-7,75 (m, 2H), 7,72 (dd, *J* = 10,1, 3,1 Hz, 1H), 7,11-7,04 (m, 1H), 7,03-6,97 (m, 1H), 2,66 (s, 3H); *CL-EM*: Método G, TR = 4,53 min, EM (IEN) *m/z*: 404,0 (M+H)<sup>+</sup>; Método B de HPLC analítica: pureza del 94 %.

35

## EJEMPLO 22

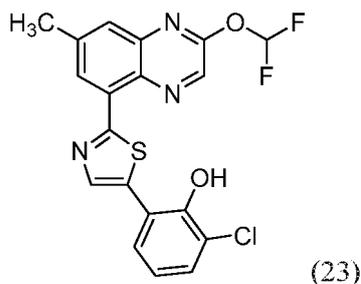
2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)-4-clorofenol



5 El Ejemplo 22 (3,3 mg) se preparó de manera análoga al Ejemplo 19: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,98 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,07-7,72 (m, 3H), 7,24 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H); *CL-EM*: Método G, TR = 3,99 min, EM (IEN) *m/z*: 419,9 (M+H)<sup>+</sup>; Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

10 EJEMPLO 23

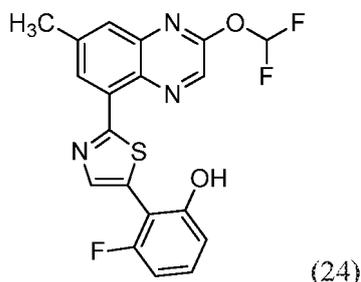
2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)-6-clorofenol



15 El Ejemplo 23 (7,4 mg) se preparó de manera análoga al Ejemplo 19: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,94 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,07-7,75 (m, 3H), 7,42 (dd, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H); *CL-EM*: Método G, TR = 4,60 min, EM (IEN) *m/z*: 420,4 (M+H)<sup>+</sup>; Método B de HPLC analítica: pureza del 95 %.

20 EJEMPLO 24

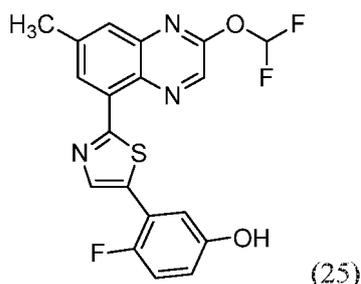
2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)-3-fluorofenol



25 El Ejemplo 24 (2,9 mg) se preparó de manera análoga al Ejemplo 19: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,96 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,08-7,74 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H); *CL-EM*: Método G, TR = 3,73 min, EM (IEN) *m/z*: 403,9 (M+H)<sup>+</sup>; Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

30 EJEMPLO 25

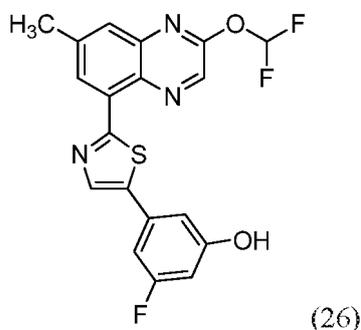
35 3-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)-4-fluorofenol



El Ejemplo 25 (6,8 mg) se preparó de manera análoga al Ejemplo 19: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,72 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,07-7,75 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 2H), 6,87-6,80 (m, 1H), 2,67 (s, 3H); *CL-EM*: Método G, TR = 4,60 min, EM (IEN)  $m/z$ : 404,1 (M+H) $^+$ ; Método B de HPLC analítica: pureza del 97 %.

## EJEMPLO 26

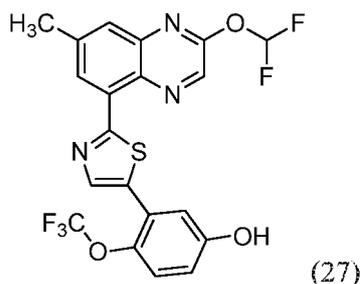
10 3-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)-5-fluorofenol



15 El Ejemplo 26 (6,2 mg) se preparó de manera análoga al Ejemplo 19: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,99 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,06-7,75 (m, 2H), 7,15 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,61 (d,  $J = 10,7$  Hz, 1H), 2,66 (s, 3H); *CL-EM*: Método G, TR = 4,66 min, EM (IEN)  $m/z$ : 404,2 (M+H) $^+$ ; Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

## EJEMPLO 27

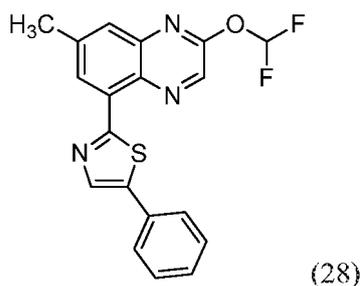
20 3-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)-4-(trifluorometoxi)fenol



25 El Ejemplo 27 (6,9 mg) se preparó de manera análoga al Ejemplo 19: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,97 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,06-7,74 (m, 2H), 7,39 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,26 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 6,92 (dd,  $J = 8,9$ , 2,7 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H); *CL-EM*: Método G, TR = 4,71 min, EM (IEN)  $m/z$ : 470,2 (M+H) $^+$ ; Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

## EJEMPLO 28

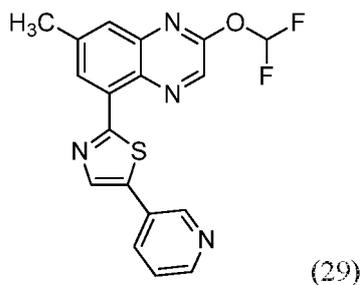
30 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-feniltiazol



5 El Intermedio I-10 (20 mg, 0,054 mmol), ácido fenilborónico (7,86 mg, 0,064 mmol) y fosfato potásico tribásico (22,8 mg, 0,107 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (1 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio enlazado a polímero (3,35 mg, 0,00269 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 10 al 100 % de B en 20 minutos) para dar el Ejemplo 28 (2,2 mg): *CL-EM*: Método G, EM (IEN) *m/z*: 370 (M+H)<sup>+</sup>; pureza del 95,3 %.

10 EJEMPLO 29

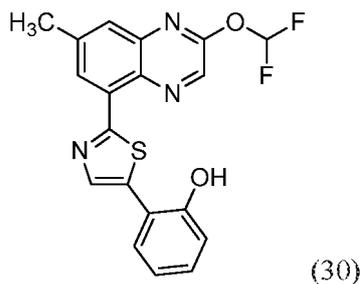
2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(piridin-3-il)tiazol



15 El Ejemplo 29 (2,2 mg) se preparó de manera análoga al Ejemplo 28: *CL-EM*: Método G, EM (IEN) *m/z*: 371 (M+H)<sup>+</sup>; pureza del 94,5 %.

20 EJEMPLO 30

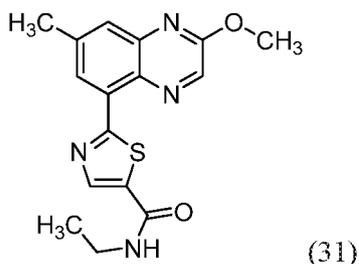
2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)fenol



25 El Ejemplo 30 (4,1 mg) se preparó de manera análoga al Ejemplo 28: *CL-EM*: Método G, EM (IEN) *m/z*: 386 (M+H)<sup>+</sup>; pureza del 99,2 %.

EJEMPLO 31

30 N-etil-2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-carboxamida

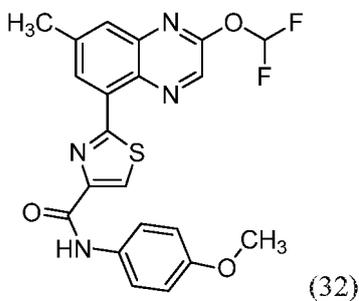


5 El Intermedio I-23 (10 mg, 0,033 mmol), Se disolvieron PyBOP (20,7 mg, 0,04 mmol) y etilamina (1,8 mg, 0,040 mmol) en DMF (1 ml) y DIPEA (0,017 ml, 0,100 mmol) y se agitaron durante 3 horas. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 10 al 100 % de B en 18 minutos) para dar el Ejemplo 31 (1,4 mg, 0,00414 mmol, 12,5 %): *CL-EM*: Método G, EM (IEN) *m/z*: 329 (M+H)<sup>+</sup>; pureza del 97,1 %.

## EJEMPLO 32

10

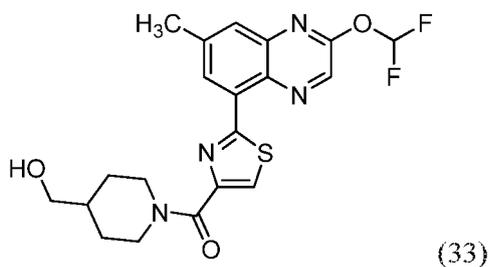
2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-N-(4-metoxifenil)tiazol-4-carboxamida



15 El Intermedio 1-24 (12 mg, 0,036 mmol), EDC (8,18 mg, 0,043 mmol), HOBt (6,54 mg, 0,043 mmol), 4-metoxianilina (5,70 mg, 0,046 mmol) y DIPEA (0,019 ml, 0,107 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml) y se agitaron durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 10 al B al 100 % en 18 minutos) para dar el Ejemplo 32 (0,97 mg, 0,00209 mmol, 5,9 %).

## EJEMPLO 33

(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-4-il)(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanona



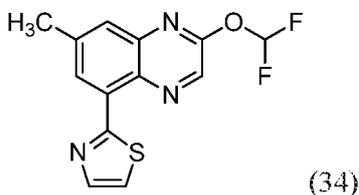
25

El Ejemplo 33 (1,0 mg, 0,00217 mmol, 5,6 %) se preparó de manera análoga al Ejemplo 32: *CL-EM*: Método G, EM (IEN) *m/z*: 435,2 (M+H)<sup>+</sup>; pureza del 94,2 %.

## EJEMPLO 34

30

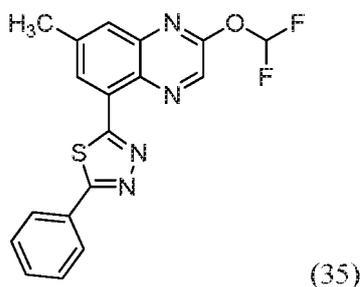
2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol



El Intermedio I-1 (0,007 g, 0,028 mmol) y 2-bromotiazol (4,52 mg, 0,028 mmol) se disolvieron en DMF (3 ml). Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,350 mg, 1,654 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 3 M (0,018 ml, 0,055 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un filtro de micrómetros y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 35 al 75 % de B en 10 minutos) para producir Ejemplo 34 (0,0047 g, 0,016 mmol, rendimiento del 57,0 %): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,69 (s, 1H), 8,55 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,85-7,55 (m, 3H), 2,66 (s, 2H). CL-EM: método H, TR = 1,18 min, EM (IEN) m/z: 294,0 (M+H)<sup>+</sup>. Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

## EJEMPLO 35

2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fenil-1,3,4-tiadiazol

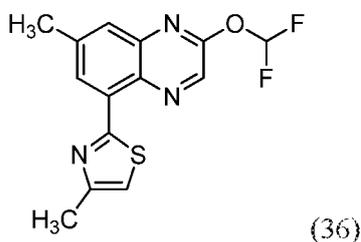


## Intermedio I-1

Se disolvieron 2-(difluorometoxi)-7-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalina (0,025 g, 0,074 mmol) y 2-bromo-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (0,018 g, 0,074 mmol) en DMF (1 ml). Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,64 mg, 4,46 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, solución acuosa 3 M, (0,100 ml, 0,300 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un filtro de micrómetros y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 50 al 90 % de B en 10 minutos) para producir Ejemplo 35 (0,0155 g, 0,041 mmol, rendimiento del 55,1 %): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,75 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,08-8,05 (m, 2H), 7,88 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,84-7,57 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,56-7,54 (m, 2H), 2,70 (s, 3H). CL-EM: método H, TR = 1,19 min, EM (IEN) m/z: 370,8 (M+H)<sup>+</sup>. Método B de HPLC analítica: pureza del 98 %.

## EJEMPLO 36

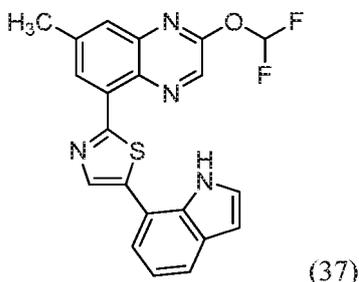
2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metiltiazol



El Intermedio I-1 (0,015 g, 0,045 mmol) y 2-bromo-4-metiltiazol (7,95 mg, 0,045 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,187 mg, 2,68 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, solución acuosa 3 M, (0,100 ml, 0,300 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un filtro de micrómetros y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 45 % al 85 % de B en 10 minutos) para producir el Ejemplo 36 (0,006 g, 0,019 mmol, rendimiento del 43,3 %): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,65 (s, 1H), 8,50 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,82-7,51 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,56 (d, J = 0,6 Hz, 3H). CL-EM: método H, TR = 1,11 min, EM (IEN) m/z: 307,9 (M+H)<sup>+</sup>. Método B de HPLC analítica: pureza del 99 %.

## EJEMPLO 37

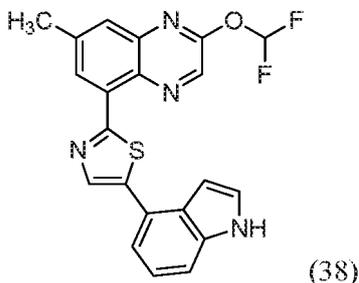
## 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(1H-indol-7-il)tiazol



5 El Intermedio I-10 (0,020 g, 0,054 mmol) y ácido (1H-indol-7-il)borónico (8,65 mg, 0,054 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,63 mg, 3,22 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, solución acuosa 3 M, (0,100 ml, 0,300 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un filtro de micrómetros y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 50 % al 90 % de B en 10 minutos) para producir el Ejemplo 37 (0,0048 g, 0,012 mmol, rendimiento del 21,87 %): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,71 (s, 1H), 8,53 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86-7,54 (m, 5H), 7,42 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H). CL-EM: método H, TR = 1,17 min, EM (IEN) m/z: 409,1 (M+H)<sup>+</sup>. Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

## EJEMPLO 38

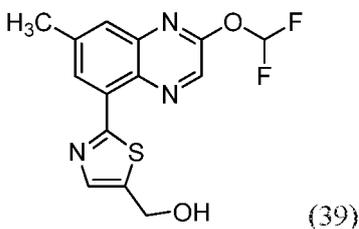
## 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(1H-indol-4-il)tiazol



25 El Intermedio I-10 (0,020 g, 0,054 mmol) y ácido (1H-indol-4-il)borónico (8,65 mg, 0,054 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,63 mg, 3,22 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, solución acuosa 3 M, (0,100 ml, 0,300 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un filtro de micrómetros y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 55 % al 95 % B en 10 minutos) para producir el Ejemplo 38 (0,0027 g, 6,35 μmol, rendimiento del 11,81 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,71 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,85-7,53 (m, 3H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,3, 0,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 6,90 (dd, J = 3,2, 0,7 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H). CL-EM: método H, TR = 1,29 min, EM (IEN) m/z: 409,1 (M+H)<sup>+</sup>. Método B de HPLC analítica: pureza del 96 %.

## EJEMPLO 39

## (2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)metanol

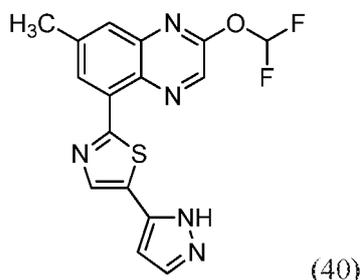


40

El Intermedio I-1 (0,025 g, 0,074 mmol) y (2-bromotiazol-5-il)metanol (0,012 g, 0,062 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,04 mg, 3,72 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, solución acuosa 3 M, (0,100 ml, 0,300 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un filtro de micrómetros y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 25 % al 70 % de B en 10 minutos) para producir el Ejemplo 39 (0,0059 g, 0,018 mmol, rendimiento del 29,4 %): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,66 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,79-7,52 (m, 2H), 4,90 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H). *CL-EM*: método H, TR = 0,93 min, EM (IEN) *m/z*: 323,9 (M+H)<sup>+</sup>. Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

## EJEMPLO 40

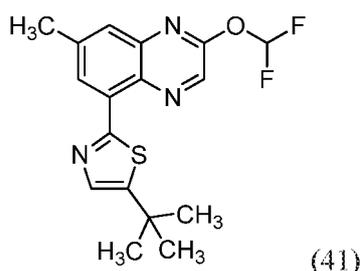
2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(1H-pirazol-5-il)tiazol



El Intermedio I-10 (0,020 g, 0,054 mmol) y ácido (1H-pirazol-5-il)borónico (6,01 mg, 0,054 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,63 mg, 3,22 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, solución acuosa 3 M, (0,100 ml, 0,300 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un filtro de micrómetros y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 30 % al 75 % de B en 10 minutos) para producir el Ejemplo 40 (0,005 g, 0,014 mmol, rendimiento del 25,9 %): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,68 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,86-7,52 (m, 4H), 6,66 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H). *CL-EM*: método H, TR = 1,04 min, EM (IEN) *m/z*: 360,1 (M+H)<sup>+</sup>. Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

## EJEMPLO 41

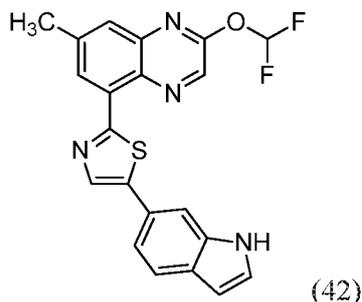
4-(*terc*-butil)-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol



El Intermedio I-1 (0,015 g, 0,045 mmol) y 2-bromo-4-(*terc*-butil)tiazol (9,82 mg, 0,045 mmol) se disolvieron en DMF (3 ml). Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,187 mg, 2,68 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, solución acuosa 3 M, (0,3 ml, 0,900 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un filtro de micrómetros y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 60 % al 100 % de B en 10 minutos) para producir el Ejemplo 41 (0,0079 g, 0,023 mmol, rendimiento del 50,7 %): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,64 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,83-7,51 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). *CL-EM*: método H, TR = 1,33 min, EM (IEN) *m/z*: 350,2 (M+H)<sup>+</sup>. Método B de HPLC analítica: pureza del 97 %.

## EJEMPLO 42

2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(1H-indol-6-il)tiazol

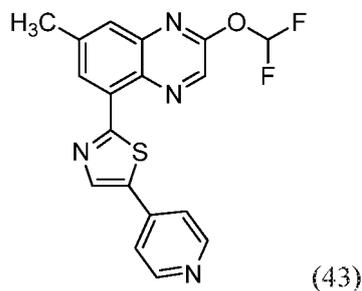


5 El Intermedio I-10 (0,020 g, 0,054 mmol) y ácido (1H-indol-6-il)borónico (8,65 mg, 0,054 mmol) se disolvieron en DMF (3 ml). Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,63 mg, 3,22 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, solución acuosa 3 M, (0,3 ml, 0,900 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un filtro de micrómetros y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 50 % al 95 % de B en 10 minutos) para producir el Ejemplo 42 (0,0054 g, 0,013 mmol, rendimiento del 24,60 %): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,71 (s, 1H), 8,53 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 7,85-7,54 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H). CL-EM: método H, TR = 1,21 min, EM (IEN) m/z: 408,9 (M+H)<sup>+</sup>. Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

15

## EJEMPLO 43

2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(piridin-4-il)tiazol



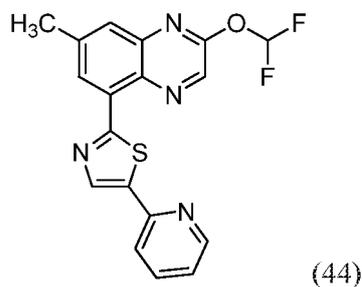
20

25 En un tubo para microondas, a una solución desgasificada del Intermedio I-10 (0,020 g, 0,054 mmol), 2-(tributilestanil)tiazol (0,020 g, 0,054 mmol) y acetato potásico (10,55 mg, 0,107 mmol) en dioxano (3 ml) a temperatura ambiente se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3,10 mg, 2,69 μmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 2 horas. 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 un sólido de color amarillo. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 40 % al 100 % de B en 10 minutos) para producir el Ejemplo 43 (0,0064 g, 0,016 mmol, rendimiento del 30,5 %): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,99 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,69-8,65 (m, 3H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,81-7,78 (m, 2H), 8,05-7,75 (m, 1H), 2,67 (s, 3H). CL-EM: método H, TR = 0,87 min, EM (IEN) m/z: 371,1 (M+H)<sup>+</sup>. Método B de HPLC analítica: pureza del 95 %.

30

## EJEMPLO 44

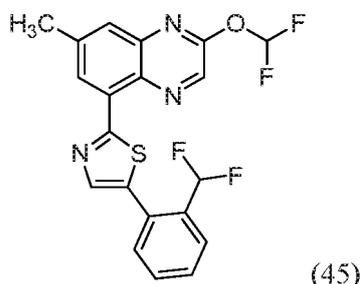
35 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(piridin-2-il)tiazol



El Intermedio I-10 (0,020 g, 0,054 mmol) y 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,011 g, 0,054 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,63 mg, 3,22 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, solución acuosa 3 M, (0,100 ml, 0,300 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un filtro de micrómetros y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 45 % al 85 % de B en 10 minutos) para producir el Ejemplo 44 (0,0017 g, 4,41 μmol, rendimiento del 8,20 %): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,71 (s, 1H), 8,62-8,57 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,86 (d, J = 1,1 Hz, 114), 7,80 (s, 1H), 7,87-7,54 (m, 1H), 7,57 (s, 2H), 2,68 (s, 3H). CLEM: método H, TR = 1,11 min, EM (IEN) m/z: 371,9 (M+H)<sup>+</sup>. Método B de HPLC analítica: pureza del 96 %.

## EJEMPLO 45

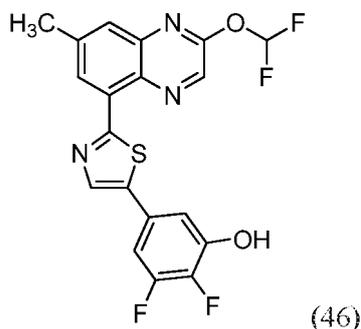
15 5-(2-(difluorometil)fenil)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol



Se cargaron acetato de paladio (II) (0,397 mg, 1,767 μmol), tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio (1,301 mg, 3,53 μmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,32 mg, 0,053 mmol) y ácido pivalico (1,230 μl, 10,60 μmol) en un vial. Se añadió el Intermedio I-11 (0,010 g, 0,039 mmol) y el vial se lavó abundantemente con argón. Se añadió una solución de 1-bromo-2-(difluorometil)benceno (7,31 mg, 0,035 mmol) en DMA (0,118 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 55 % al 95 % de B en 10 minutos) para producir el Ejemplo 45 (0,0043 g, 10,88 μmol, rendimiento del 30,8 %): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) 8,52 (s, 1H), 8,45 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60-7,57 (m, 3H), 6,90-6,66 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,65 (s, 3H). CL-EM: método H, TR = 1,14 mm, EM (IEN) m/z: 384,9 (M+H)<sup>+</sup>. Método B de HPLC analítica: pureza del 97 %.

## EJEMPLO 46

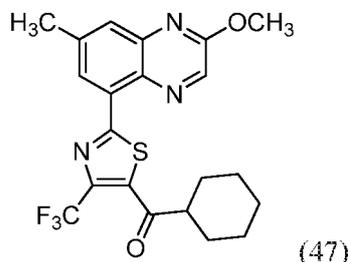
2,3-difluoro-5-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)fenol



Se cargaron acetato de paladio (II) (0,397 mg, 1,767 μmol), tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio (1,301 mg, 3,53 μmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,32 mg, 0,053 mmol) y ácido pivalico (1,230 μl, 10,60 μmol) en un vial. Se añadió el Intermedio I-11 (0,010 g, 0,039 mmol) y el vial se lavó abundantemente con argón. Se añadió una solución de 5-bromo-2,3-difluorofenol (7,38 mg, 0,035 mmol) en DMA (0,118 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 50 % al 85 % de B en 10 minutos) para producir el Ejemplo 46 (0,0008 g, 2,055 μmol, rendimiento del 5,82 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,06 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,00 (ddd, J = 10,7, 6,4, 1,9 Hz, 1H), 4,25 (s a, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). CL-EM: método H, TR = 1,17 min, EM (IEN) m/z: 386,1 (M+H)<sup>+</sup>. Método B de HPLC analítica: pureza del 99 %.

## EJEMPLO 47

Ciclohexil(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-(trifluorometil)tiazol-5-il) metanona



5

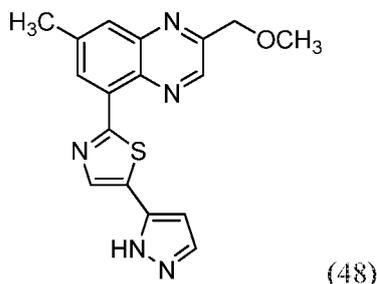
El Intermedio I-12 (20 mg, 0,086 mmol), cloruro de magnesio (8,16 mg, 0,086 mmol) y NBS (15,26 mg, 0,086 mmol) se disolvieron en dioxano (857  $\mu$ l) y se calentaron a 70 °C durante 2 horas. Se añadió 2-metoxi-7-metilquinoxalina-5-carbotioamida (20 mg, 0,086 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C 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. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 60 % al 100 % de B en 10 minutos) para producir el Ejemplo 47 (1,4 mg, 3,21  $\mu$ mol, rendimiento del 3,75 %): RMN  $^1$ H (500 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,60 (s, 1H), 8,59 (d,  $J$  = 1,9 Hz, 1H), 7,82 (dd,  $J$  = 1,8, 1,0 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,08-2,99 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,02 (dd,  $J$  = 13,5, 2,5 Hz, 2H), 1,88 (dt,  $J$  = 13,1, 3,5 Hz, 2H), 1,76 (dt,  $J$  = 13,1, 3,4 Hz, 1H), 1,58-1,39 (m, 4H), 1,35-1,26 (m, 1H). *CL-EM*: método H, TR = 1,59 min, EM (IEN) m/z: 436,1 (M+H) $^+$ . Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

10

15

## EJEMPLO 48

20 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(1H-pirazol-5-il)tiazol



25

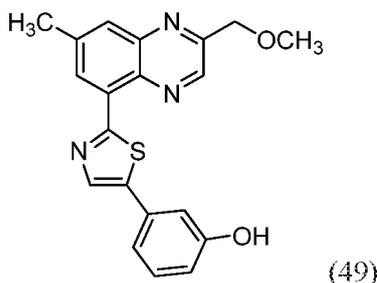
30

El Intermedio I-13 (0,0125 g, 0,036 mmol) y ácido (1H-pirazol-5-il)borónico (3,99 mg, 0,036 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadió aducto de PdCl $_2$ (dppf)-CH $_2$ Cl $_2$  (1,749 mg, 2,141  $\mu$ mol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na $_2$ CO $_3$ , solución acuosa 3 M, (0,050 ml, 0,150 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 10 % al 45 % de B en 10 minutos) para producir el Ejemplo 48 (0,0032 g, 9,48  $\mu$ mol, rendimiento del 26,6 %): RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,11 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). *CL-EM*: método H, TR = 1,10 min, EM (IEN) m/z: 338,3 (M+H) $^+$ ; Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

35

## EJEMPLO 49

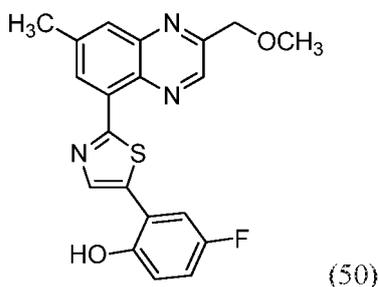
3-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)fenol



El Intermedio I-13 (0,0125 g, 0,036 mmol) y ácido (3-hidroxifenil)borónico (4,92 mg, 0,036 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,749 mg, 2,141 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, solución acuosa 3 M, (0,050 ml, 0,150 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 15 % al 50 % de B en 20 minutos) para producir el Ejemplo 49 (0,00565 g, 0,016 mmol, rendimiento del 43,6 %): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,72 (s a, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,81 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). CL-EM: método H, TR = 1,20 min, EM (IEN) m/z: 364,3 (M+H)<sup>+</sup>. Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

## EJEMPLO 50

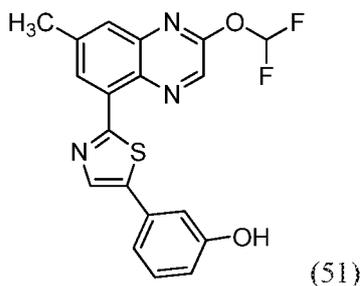
4-fluoro-2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)fenol



El Intermedio I-13 (0,0125 g, 0,036 mmol) y ácido (5-fluoro-2-hidroxifenil)borónico (5,56 mg, 0,036 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,749 mg, 2,141 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, solución acuosa 3 M, (0,050 ml, 0,150 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, del 35 % al 75 % de B en 10 minutos) para producir el Ejemplo 50 (0,0031 g, 8,13 μmol, rendimiento del 22,77 %): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,57 (s a, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 9,9, 2,8 Hz, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). CL-EM: método H, TR = 1,21 min, EM (IEN) m/z: 382,3 (M+H)<sup>+</sup>. Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

## EJEMPLO 51

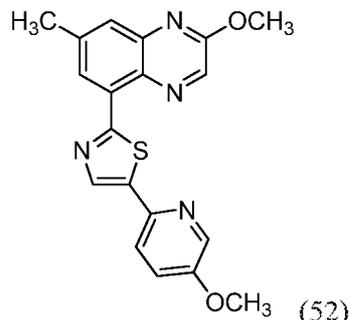
3-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)fenol



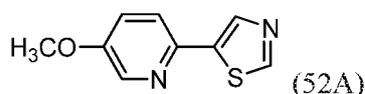
El Intermedio I-10 (0,025 g, 0,067 mmol) y ácido (3-hidroxifenil)borónico (9,26 mg, 0,067 mmol) se disolvieron en DMF (3 ml). Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,29 mg, 4,03 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 3 M, solución acuosa 3 M, (0,3 ml, 0,900 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un filtro de micrómetros y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se purificó en una HPLC prep. usando el Método A para producir el Ejemplo 51 (0,014 g, 0,035 mmol, rendimiento del 51,4 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,68 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,85-7,50 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,19 (s a, 1H), 6,85-6,81 (m, 1H), 2,66 (s, 3H). CL-EM: método H, TR = 1,11 min, EM (IEN) m/z: 386,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica: Método A: pureza del 95,8 %.

## EJEMPLO 52

## 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(5-metoxipiridin-2-il)tiazol

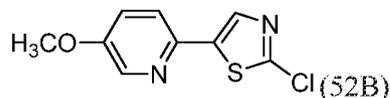


## 5 Intermedio 52A: 5-(5-metoxipiridin-2-il)tiazol



Una solución de 5-(tributilestanil)tiazol (295 mg, 0,788 mmol) y 2-cloro-5-metoxipiridina (75 mg, 0,526 mmol) en tolueno (2,0 ml) se desgasificó con argón durante 3 min. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (24,29 mg, 0,021 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 105 °C durante 4 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se cargó directamente en una columna para su purificación. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargando en cloroformo, EtOAc del 0 % al 85 % en hexano durante 10 min usando un cartucho de gel de sílice de 4 g). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 52A (70 mg, 0,364 mmol, rendimiento del 69,3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,94 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H); CL-EM: Método C, TR = 0,64 min, EM (IEN) m/z: 193,3 (M+H)<sup>+</sup>

## 20 Intermedio 52B: 2-cloro-5-(5-metoxipiridin-2-il)tiazol



A diisopropilamina (0,062 ml, 0,437 mmol) en THF (2,0 ml) a -78 °C se añadió n-BuLi 1,6 N en hexanos (0,273 ml, 0,437 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 20 min. Se añadió una solución del Intermedio 52A (70 mg, 0,364 mmol) en THF (1,0 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 20 min, seguido de la adición de percloroetano (103 mg, 0,437 mmol) en THF (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 45 min y a temperatura ambiente durante una noche, momento en el que la CLEM indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,2 N, bicarbonato sódico saturado, salmuera y se secó con sulfato sódico. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargando en cloroformo, EtOAc del 0 % al 50 % en hexano durante 10 min usando un cartucho de gel de sílice de 4 g). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 52B (43 mg, 0,190 mmol, rendimiento del 52,1 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,24 (dd, J = 2,9, 0,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H); CL-EM: Método C, TR = 0,89 min, EM (IEN) m/z: 227,3 y 227,5 (M+H)<sup>+</sup>.

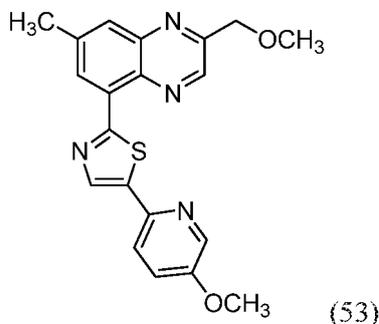
## Ejemplo 52:

Al Intermedio 1-9 (21,16 mg, 0,097 mmol), el Intermedio 52B (20 mg, 0,088 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) (3,60 mg, 4,41 μmol) se añadieron tolueno (1,8 ml) y EtOH (0,6 ml). La mezcla se sometió a ultrasonidos durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (2 M, 0,088 ml, 0,176 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 135 °C durante 45 min, momento en el que la CLEM indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y salmuera. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL preparativa/EM (método C, 50-80 % de B durante 20 minutos, después una parada de 7 minutos a 100 % de B). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 52 (11,0 mg). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,11 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,28 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,57 (s, 3H); CL-EM: Método H, TR = 2,15 min, EM (IEN) m/z: 365,1 (M+H)<sup>+</sup>. Pureza de HPLC

analítica (Método B): 80 %).

EJEMPLO 53

5 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(5-metoxipiridin-2-il)tiazol



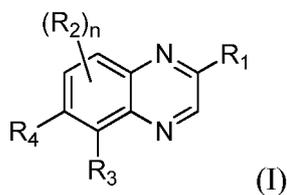
10 Al Intermedio I-2 (22,52 mg, 0,097 mmol), el Intermedio 52B (20 mg, 0,088 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) (3,60 mg, 4,41 μmol) se añadieron tolueno (1,8 ml) y EtOH (0,6 ml). La mezcla se sometió a ultrasonidos durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (2 M, 0,088 ml, 0,176 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 135 °C durante 45 min, momento en el que la CLEM indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y salmuera. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL preparativa/EM (método C, 30-70 % de B durante 20 minutos, después una parada de 7 minutos a 100 % de B). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 53 (11,0 mg). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,09 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,32 (d, J = 27 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,63 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 1,89 min, EM (IEN) m/z: 379,1 (M+H)<sup>+</sup>.

15

20 Pureza de HPLC analítica (Método B): 98 %.

REIVINDICACIONES

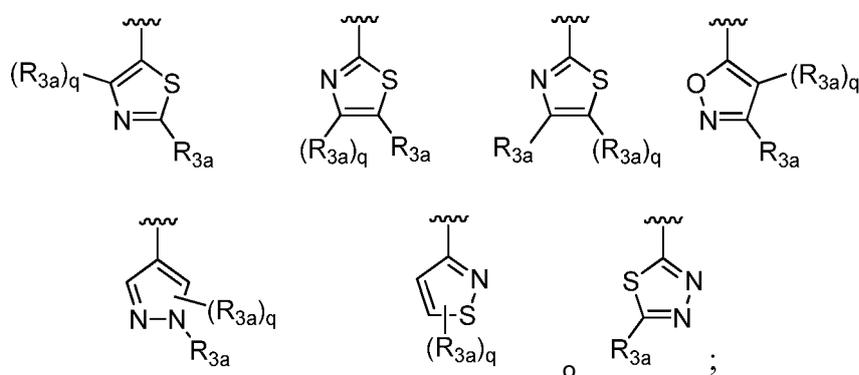
1. Un compuesto de Fórmula (I):



5

o una de sus sales; en la que:

10 R<sub>1</sub> es -OCH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>;  
 R<sub>2</sub> es H, F, Cl, Br, -OH, -CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-3</sub> o aminoalquilo C<sub>1-3</sub>;  
 R<sub>3</sub> es:



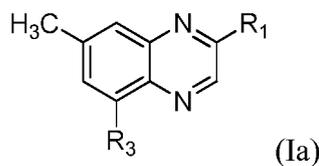
15

20 R<sub>3a</sub>, en cada caso, es independientemente H, -CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH=CH<sub>2</sub>, ciclopropilo, ciclohexilo, -CH<sub>2</sub>(fenilo), -C(O)(hidroximetil piperidinilo), -C(O)(ciclohexilo), -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)NH(metoxi fenilo), piperidinilo, pirazolilo, metil pirazolilo, indol, fenilo sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> y -OCF<sub>3</sub>; o piridinilo sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -CH<sub>3</sub> y -OCH<sub>3</sub>;

R<sub>4</sub> es H;  
 n, en cada caso, es cero o 1; y  
 q es cero o 1.

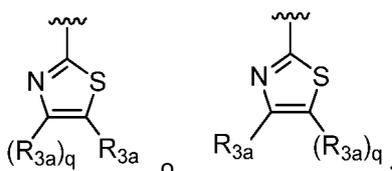
25

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura de Fórmula (Ia):



30 o una de sus sales.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una de sus sales, en el que R<sub>3</sub> es:



35

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales, en donde dicho compuesto se selecciona entre: 5-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-3-fenilisoxazol (1);

- 2-(difluorometoxi)-7-metil-5-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)quinoxalina (2);  
 5-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-2-feniltiazol (3);  
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metiltiazol (4);  
 3-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)isotiazol (5);  
 5 3-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metiltiazol-5-il)fenol (6);  
 5-bencil-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol (7);  
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-viniltiazol (8);  
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-5-(1H-pirazol-5-il)tiazol (9);  
 4-ciclopropil-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol (10);  
 10 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metiltiazol-5-il)-4-fluorofenol (11);  
 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metiltiazol-5-il)-3-fluorofenol (12);  
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(piperidin-1-il)tiazol (13);  
 5-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)piridin-3-ol (14);  
 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metiltiazol-5-il)fenol (15);  
 15 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol (16);  
 5-ciclohexil-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol (17);  
 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-feniltiazol (18);  
 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)-6-fluorofenol (19);  
 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)-4-metilfenol (20);  
 20 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)-4-fluorofenol (21);  
 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)-4-clorofenol (22);  
 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)-6-clorofenol (23);  
 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)-3-fluorofenol (24);  
 3-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)-4-fluorofenol (25);  
 25 3-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)-5-fluorofenol (26);  
 3-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)-4-(trifluorometoxi)fenol (27);  
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-feniltiazol (28);  
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(piridin-3-il)tiazol (29);  
 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)fenol (30);  
 30 N-etil-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-carboxamida (31);  
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-N-(4-metoxifenil)tiazol-4-carboxamida (32);  
 (2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-4-il)(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanona (33);  
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol (34);  
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (35);  
 35 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metiltiazol (36);  
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(1H-indol-7-il)tiazol (37);  
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(1H-indol-4-il)tiazol (38);  
 (2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)metanol (39);  
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(1H-pirazol-5-il)tiazol (40);  
 40 4-(*tert*-butil)-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol (41);  
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(1H-indol-6-il)tiazol (42);  
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(piridin-4-il)tiazol (43);  
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(piridin-2-il)tiazol (44);  
 5-(2-(difluorometil)fenil)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol (45);  
 45 2,3-difluoro-5-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)fenol (46);  
 ciclohexil(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-(trifluorometil)tiazol-5-il)metanona (47);  
 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(1H-pirazol-5-il)tiazol (48);  
 3-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)fenol (49);  
 4-fluoro-2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)fenol (50);  
 50 3-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazol-5-il)fenol (51);  
 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(5-metoxipiridin-2-il)tiazol (52); y  
 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-(5-metoxipiridin-2-il)tiazol (53).

55 5. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solos o en combinación con otro agente terapéutico.

60 6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, 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 necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona del 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.

65 7. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en

donde el trastorno tromboembólico se selecciona del 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 como resultado de implantes médicos, dispositivos y procedimientos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis.

5

8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal del mismo, para su uso en un método de inhibición o prevención de la agregación plaquetaria, que comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la sal del mismo.

10

9. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal del mismo, para su uso en terapia.